

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 30 mars 2021

AVIS

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

**relatif à « l'évaluation du risque d'hépatotoxicité lié à la teneur en coumarine de
certaines plantes pouvant être consommées dans les compléments
alimentaires ou dans d'autres denrées 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 s'est autosaisie le 27 juillet 2018 pour la réalisation de l'expertise suivante : évaluation du risque d'hépatotoxicité lié à la teneur en coumarine de certaines plantes pouvant être consommées dans les compléments alimentaires ou dans d'autres denrées 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 2006 et par l'arrêté du 24 juin 2014 ci-après dénommé « arrêté plantes ».

La coumarine est un composé naturel odorant présent dans certaines plantes comme la cannelle, la fève tonka et le mélilot. La teneur en coumarine dans ces plantes est très variable, de traces à plus de 0,3 % (m/m). L'arrêté plantes précise dans son annexe I que la coumarine est une « substance à surveiller » pour les canneliers *Cinnamomum cassia* et *Cinnamomum verum*. Cependant, d'autres plantes autorisées pour une utilisation dans les compléments alimentaires contiennent de la coumarine et aucune teneur limite en coumarine n'est indiquée pour ces produits dans l'arrêté « plantes ».

L'Efsa a établi une dose journalière tolérable (DJT) de 0,1 mg/kg p.c./jour pour la coumarine (Efsa 2004). Cette dose a été confirmée sur la base de nouvelles données par l'Institut fédéral allemand de l'évaluation des risques (BfR 2007) et lors de sa réévaluation par l'Efsa (Efsa 2008). L'Efsa a indiqué également que la consommation de compléments alimentaires contenant des doses élevées de cannelle constituait une situation à risque pour les personnes atteintes de diabète de type II.

Le BfR¹ a précisé de son côté qu'une consommation élevée de cannelle entraînerait une exposition excessive à la coumarine et a donc déconseillé la consommation de cannelle de Chine, étant donné sa teneur relativement élevée en coumarine (BfR 2006). Par ailleurs, une petite sous-population d'individus, entre 0,4 à 6,5 % de la population caucasienne, est sensible à la coumarine, avec des effets indésirables observés à faibles doses, et est considérée comme une population à risque (Tisserand et Young 2014).

Les teneurs en cannelle ou en coumarine dans certains compléments alimentaires, les doses journalières recommandées pour ces produits, ainsi que l'exposition à d'autres produits alimentaires contenant de la cannelle, pourraient entraîner un dépassement important de la DJT fixée par l'Efsa.

Dans ce contexte, l'Anses s'est autosaisie pour évaluer le risque d'hépatotoxicité lié à la teneur en coumarine des plantes pouvant être consommées dans les compléments alimentaires ou dans d'autres denrées alimentaires. Cette expertise est réalisée en prenant en compte toutes les denrées alimentaires qui sont susceptibles de contenir des plantes ou des préparations de plantes contenant de la coumarine, notamment les cannelles, pouvant être consommées en France. Par ailleurs, les substances autres que la coumarine présentes dans ces plantes ne sont pas prises en compte dans cette évaluation.

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 spécialisé (CES) « Nutrition humaine ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « 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 » 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 de la coumarine, 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'Union européenne, du Canada et des Etats-Unis.

¹ Le BfR (en allemand : Bundesinstitut für Risikobewertung) est l'institut fédéral allemand d'évaluation des risques.

L'unité « observatoire des aliments » (UOA) a été sollicitée (AST 2019-ASTDER-29) afin de fournir des données concernant la présence de certains ingrédients, pouvant contenir de la coumarine, au sein des produits transformés disponibles sur le marché français (annexe 3).

L'unité méthodologie et études (UME) a été sollicitée (2019-ASTDER-32) afin d'évaluer l'exposition à la coumarine de la population vivant en France, à partir des données issues de la 3^e étude individuelle nationale des consommations alimentaires (Inca 3) (annexe 4).

Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 5 février 2020. Ils ont été adoptés par le CES « Nutrition humaine » réuni le 19 novembre 2020.

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. L'analyse des liens d'intérêts déclarés a fait apparaître un lien pouvant induire un risque potentiel de conflit d'intérêt pour deux experts. Ces experts n'ont pas participé à cette expertise et à son examen.

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. La coumarine

3.1.1. Caractérisation chimique de la coumarine

La coumarine est une substance naturelle aromatique volatile connue dans la nomenclature internationale comme la 2H-1-benzopyrane-2-one (numéro CAS 91-64-5). C'est une lactone de l'acide 2-hydroxy-Z-cinnamique, formée dans le règne végétal par la voie de l'acide shikimique. Elle est soluble dans l'éthanol, le chloroforme et l'éther diéthylique et faiblement soluble dans l'eau (Lake 1999).

Dans cet avis, le terme « coumarine » au singulier désignera la coumarine ou 2H-1-benzopyrane-2-one (figure n°1). Il conviendra donc de distinguer « la coumarine » des dérivés coumariniques, souvent appelées « les coumarines » dans la littérature, qui sont largement distribuées dans le règne végétal et peuvent prendre différentes formes : hydroxylées, méthylées, prénylées ou engagées dans des liaisons glycosidiques. Si les dérivés coumariniques sont très courants dans des espèces appartenant notamment aux familles des Fabaceae, Asteraceae, Apiaceae ou Rutaceae, la coumarine est plus rare et seules certaines espèces semblent la concentrer de manière plus importante, comme la fève de Tonka ou les écorces de tige de canneliers (cannelles).

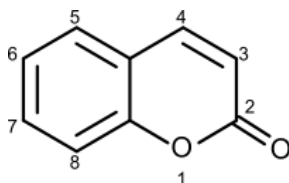


Figure 1 : structure moléculaire de la coumarine [2H-1-benzopyrane-2-one (numéro CAS 91-64-5)]

Il convient donc de faire la distinction entre les différents dérivés coumariniques, d'origine naturelle ou non, qui correspondent à des structures chimiques différentes (décrites en annexe 2) et pour lesquelles les propriétés pharmacologiques et les profils toxicologiques sont également différents. Les dérivés coumariniques ne peuvent donc pas être assimilés entre eux. De la même manière, la toxicité de la coumarine est propre à cette molécule et ne peut pas être extrapolée aux autres dérivés coumariniques, y compris les coumarines simples hydroxylées.

3.1.2. Données de pharmacocinétique de la coumarine

• Absorption, biodisponibilité et distribution

Selon Lake (1999), les études pharmacocinétiques réalisées chez l'Homme montrent que la coumarine est complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal après administration orale et largement métabolisée par le foie lors d'un premier passage hépatique, avec seulement 2 à 6 % atteignant la circulation systémique sous sa forme d'origine. La vitesse d'absorption de la coumarine est rapide.

Par ailleurs, une étude réalisée chez l'Homme montre que la métabolisation de la coumarine en 7-hydroxycoumarine (sous forme libre et conjuguée) peut varier selon les formes ingérées. En effet, 8 heures après la prise orale d'une gélule de coumarine isolée ou d'une infusion de cannelle, la concentration urinaire mesurée de 7-hydroxycoumarine (sous forme libre et conjuguée) est équivalente (Abraham *et al.* 2011), tandis que les autres formulations testées (gélule de poudre d'écorce ou pâtisserie à base d'écorce de cannelle) ont montré une plus faible biodisponibilité de la coumarine.

- **Métabolisme et excrétion**

Chez l'Homme, la coumarine est très largement métabolisée au niveau hépatique par l'isoforme CYP2A6 du cytochrome P450 en 7-hydroxycoumarine, ce qui conduit ensuite à une élimination rapide par voie urinaire sous forme de dérivés glucuronoconjugués, correspondant à 80-90% de la coumarine absorbée (Egan *et al.* 1990, Abraham *et al.* 2010, Born *et al.* 2000, Wittgen *et al.* 2012).

Même si la principale voie métabolique de la coumarine identifiée chez l'Homme est la voie de la 7-hydroxycoumarine une proportion significative de la population humaine produit, du fait du polymorphisme génétique humain dans le métabolisme de la coumarine (Fernandez-Salguero *et al.* 1995), un intermédiaire époxyde potentiellement toxique (Lake 1999). Ainsi, des études comparatives en Europe du Sud et en Asie ont montré qu'un grand nombre d'individus présentait un polymorphisme du CYP2A6 induisant l'utilisation d'autres voies métaboliques que la voie de la 7-hydroxycoumarine (Iskan *et al.* 1994, Oscarson *et al.* 1999).

Une étude *in vitro* a montré la forte relation ($r^2 = 0,97$ et $p < 0,001$) entre la clairance intrinsèque de la 7-hydroxycoumarine et différents variants du CYP2A6 (Hosono *et al.* 2017). Par ailleurs, les mêmes auteurs ont montré que 14 variants du CYP2A6 (sur 34 étudiés) étaient caractérisés par une réduction marquée de l'activité enzymatique, ouvrant la voie vers de potentiels marqueurs moléculaires pour les populations sensibles (Hosono *et al.* 2017).

La présence de 7-hydroxycoumarine n'a pas pu être détectée dans l'urine recueillie dans les 8 heures qui ont suivi la prise de coumarine (2 mg par voie orale) par un individu homozygote pour l'allèle du variant CYP2A6*2. Environ 50 % de la dose de coumarine ingérée étaient éliminés sous forme d'acide 2-hydroxyphénylacétique, qui est le produit final de la 3-hydroxylation métabolique de la coumarine. Lors d'essais similaires, les membres de la famille immédiate de l'individu homozygote, hétérozygotes pour l'allèle CYP2A6*2, ont excrété une quantité modérée d'acide 2-hydroxyphénylacétique et principalement de la 7-hydroxycoumarine (Hadidi *et al.* 1997).

Une étude clinique a été réalisée en Jordanie chez des hommes et femmes en bonne santé ($n = 103$) ayant reçu 2 mg de coumarine par voie orale. Les urines des participants ont été recueillies entre 0 à 8 heures et analysées par CPG-SM afin de déterminer la concentration en 7-hydroxycoumarine et en acide 2-hydroxyphénylacétique, ce dernier métabolite provenant de la voie de 3-hydroxylation. Les résultats ont fait apparaître une forte variabilité interindividuelle dans l'excrétion de la 7-hydroxycoumarine et de l'acide 2-hydroxyphénylacétique, le rapport entre les deux métabolites suggérant l'existence d'un polymorphisme génétique dans la population étudiée (Hadidi *et al.* 1998).

Une autre étude clinique a été réalisée sur des volontaires chinois, hommes et femmes, en bonne santé (n = 120) afin de mettre en évidence les caractéristiques de la distribution de l'activité du CYP2A6 dans cette population. Cette activité a été mesurée à l'aide du rapport entre la quantité de 7-hydroxycoumarine excrétée au niveau urinaire après 8 heures et la quantité de coumarine (40 mg) prise par voie orale. Le coefficient de variation de l'activité du CYP2A6 mesuré était de 27 %. La part de population dont l'activité du CYP2A6 était dégradée était de 13 %. Les résultats montrent l'existence de variations interindividuelles prononcées et d'un polymorphisme phénotypique du CYP2A6 dans la population chinoise (Xu *et al.* 2002).

Par ailleurs, il a été montré dans une étude *in vitro* que le cinnamaldéhyde agit comme un inhibiteur de l'activité du CYP2A6 au niveau de microsomes hépatiques humains. La forte concentration de cinnamaldéhyde dans les huiles essentielles de canneliers (65-80% dans l'huile essentielle de cannelle de Ceylan, 90 % dans l'huile essentielle de cannelle de Chine) pourrait également augmenter le risque d'hépatotoxicité lié à la coumarine (Chan *et al.* 2016).

Chez le chien et les gros mammifères en général, les voies de métabolisation de la coumarine sont globalement les mêmes que chez l'Homme alors que chez les rongeurs, il a été mis en évidence d'autres voies métaboliques de la coumarine (figure 2).

Chez le rat, la voie majoritaire de métabolisation de la coumarine implique la formation de la coumarine-3,4-époxyde par une réaction catalysée principalement par le CYP2A1 (figure 2).

Chez la souris, cette voie d'époxydation en 3,4 de la coumarine représente également la voie majoritaire ; cependant la susceptibilité de cette espèce à la toxicité de la coumarine est bien moindre que chez le rat (Born *et al.* 2003). Ceci a conduit certains auteurs à conclure que c'est la transformation du 2-hydroxyphénylacétaldéhyde en acide 2-hydroxyphénylacétique qui représente le principal facteur de variabilité et de susceptibilité entre espèces, puisque chez le rat le métabolite majoritaire retrouvé est le 2-hydroxyphényléthanol et non l'acide correspondant comme cela est observé chez la souris (Born *et al.* 2003, Vassallo *et al.* 2004).

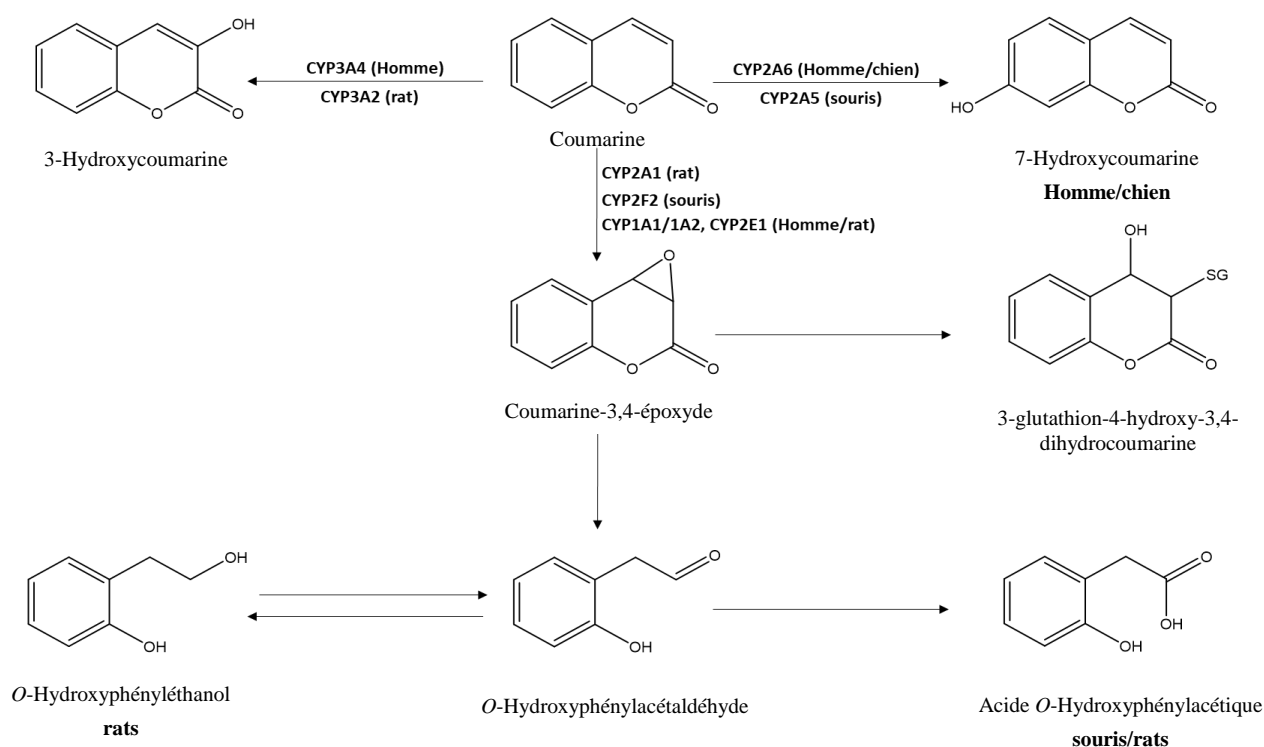


Figure 2 Voies métaboliques majeures de transformation de la coumarine après administration orale d'après l'Efsa (2004), (Born *et al.* 2002, Vassallo *et al.* 2004, Felter *et al.* 2006, Fotland *et al.* 2012, VKM 2010, Born *et al.* 2003).

3.1.3. Propriétés pharmacologiques et physiologiques de la coumarine

La coumarine et les coumarines simples non prénylées présenteraient des propriétés veinotoniques qui seraient dues principalement à leur capacité à diminuer la perméabilité capillaire (Hoult et Paya 1996, Hu et Piller 2017). Par ailleurs, la coumarine stimulerait le système réticulo-endothélial et le pouvoir de protéolyse des macrophages (Bruneton 2016).

L'emploi de plantes contenant des coumarines (hydroxylées ou non) telles que le mélilot ou le marronnier d'Inde (écorce) en tant que veinotoniques est admise en phytothérapie (EMA 2012, 2017). Cependant, l'usage de la coumarine, et principalement par l'utilisation de la cannelle, est le plus souvent associé à des revendications de « maintien de la glycémie ». Cet effet a été observé dans des études réalisées principalement sur des patients diabétiques (Kim, Hyun, et Choung 2006, Altschuler *et al.* 2007, Pham, Kourlas, et Pham 2007). Cet usage est également issu de la médecine traditionnelle asiatique et mentionné notamment pour les compléments alimentaires à base de cannelle.

Les propriétés anticoagulantes attribuées aux coumarines sont propres aux dérivés dimériques, notamment au dicoumarol produit lors de la fermentation du mélilot en cas de contamination fongique. Les coumarines simples, hydroxylées ou non, ne présentent pas ces propriétés anticoagulantes (Bruneton 2016).

3.1.4. Données toxicologiques de la coumarine et des plantes à coumarine

- **Toxicité aiguë**

Une valeur de la DL₅₀² par voie orale de 202 mg/kg p.c. chez le cochon d'Inde a été déterminée pour la coumarine (Jenner *et al.* 1964). Après administration orale par gavage chez le rat, la DL₅₀ de la coumarine est comprise entre 290 et 680 mg/kg p.c. (Hazleton *et al.* 1956, Cohen 1979).

Après administration orale par gavage chez la souris, selon la souche utilisée, la DL₅₀ de la coumarine est comprise entre 196 mg et 780 mg/kg p.c. (Endell et Seidel 1978).

- **Toxicité subchronique et chronique**

Des études de toxicité réalisées chez le rat montrent que la consommation d'une alimentation contenant 0,5 % de coumarine sur une période de 2 ans a entraîné une fibrose hépatique et un retard de croissance. Une alimentation contenant 1 % de coumarine a provoqué un retard de croissance, une atrophie testiculaire, des altérations hépatiques et la mort de tous les rats en moins de 8 semaines (Hagan *et al.* 1967).

La consommation chronique (104 semaines) d'une nourriture contenant 0,3 à 0,5 % de coumarine entraîne une augmentation de l'incidence de tumeurs des cellules parenchymateuses hépatiques chez les rats Sprague-Dawley et les souris CD-1 (Carlton, Aubrun, et Simon 1996).

- **Toxicité pour la reproduction et le développement**

Les effets tératogènes de la coumarine seule ou en association avec de la rutine ont été étudiés. L'administration par voie intraveineuse chez des lapins blancs néo-zélandais de coumarine seule ou d'une association de coumarine/rutine à 10 et 100 fois la dose thérapeutique n'a montré aucune augmentation des taux de malformation par rapport aux animaux du groupe témoin, ni un nombre accru de résorptions ou de mortalité fœtale (Grote et Weinmann 1973, EMA 2017).

La coumarine, la 4-hydroxycoumarine et la 7-hydroxycoumarine ont été étudiées dans le test « Frog Embryo Teratogenic » sur *Xenopus* (FETAX), une méthode de dépistage pour identifier la toxicité potentielle pour le développement. Le test a été réalisé à deux concentrations (0,08 et 0,18 mg/L), avec et sans activation métabolique. Il a montré que l'activation métabolique augmentait la toxicité de la coumarine sur le développement et le potentiel toxique de la 4-hydroxycoumarine, tandis que le potentiel toxique de la 7-hydroxycoumarine demeurait inchangé. Les auteurs ont suggéré que les intermédiaires époxydes hautement toxiques pouvaient être produits par le métabolisme oxydatif des cytochromes P-450 et que l'époxyde hydrolase pouvait jouer un rôle dans la détoxification de ces intermédiaires réactifs (Fort *et al.* 1998, EMA 2017).

- **Génotoxicité**

L'Efsa a conclu à l'absence de formation d'adduits à l'ADN au niveau rénal et hépatique chez le rat, montrant que la coumarine ne se liait pas de façon covalente à l'ADN et suggérant ainsi un mode d'action non génotoxique pour les inductions tumorales observées (Efsa 2004).

² DL₅₀ : Dose létale médiane, dose d'une substance causant la mort de 50 % d'un groupe d'animaux.

Le NTP (1993) et l'IARC (2000) ont évalué de nombreuses études menées sur le caractère mutagène et génotoxique de la coumarine. Dans le test d'Ames, la coumarine induit des mutations géniques vis-à-vis de la souche de *Salmonella typhimurium* TA100, exclusivement avec activation métabolique (S9 de hamster) et à forte dose (1000 µg/boîte) (Haworth *et al.* (1983) tel que cité dans IARC (2000)). Un résultat positif a également été observé vis-à-vis de la souche de *Salmonella typhimurium* TA7002 qui répond spécifiquement aux réversions de type T:A en A:T. Cependant, la coumarine n'induit pas de mutations géniques dans d'autres souches ciblant ce même type de mutation. Parallèlement, des résultats négatifs ont été notés vis-à-vis des souches de *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA7001, TA7003, TA7004, TA7005, et TA7006 (IARC 2000).

Dans le test du micronoyau *in vitro*, la coumarine donne des résultats faiblement positifs sur des hépatocytes humains (lignée cellulaire Hep-G2) mais négatifs sur hépatocytes de rat. La coumarine est également faiblement génotoxique dans le test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules ovariennes de hamster (cellules CHO) avec activation métabolique mais elle n'induit pas de mutations géniques dans ces mêmes cellules.

In vivo, la coumarine n'induit pas de micronoyaux au niveau des cellules du sang périphérique de souris mâles et femelles B6C3F exposées par voie orale pendant 13 semaines (NTP 1993) ou au niveau de la moelle osseuse chez la souris mâles et femelles ICR (IARC 2000). Enfin, la coumarine n'est pas mutagène dans l'essai de mutation létale récessive liée au sexe chez *Drosophila melanogaster*.

Même s'il existe certaines divergences dans les résultats obtenus *in vitro*, l'ensemble de ces études suggèrent que la coumarine n'est probablement pas un agent génotoxique *in vivo*. Sur cette base, l'EMA a conclu provisoirement que la coumarine n'était pas génotoxique (EMA 2017).

- **Cancérogénicité**

L'analyse de l'ensemble des publications disponibles sur la toxicité de la coumarine par le SCF (1999) a permis de conclure que la coumarine administrée par voie orale était un cancérigène chez le rat et potentiellement chez la souris. Chez le rat, des adénomes et des carcinomes du foie et des voies biliaires ainsi que des adénomes du rein ont été observés (San et Raabe 1994). Chez la souris, des adénomes et des carcinomes du poumon et des adénomes du foie ont été observés (San et Wagner 1994).

Selon l'IARC (IARC 2000), la coumarine ne peut pas être classée quant à sa cancérogénicité chez l'Homme (Groupe 3) du fait de preuves limitées chez l'animal, des différences de métabolisation entre l'homme et le rongeur (figure 2) et de l'absence d'études épidémiologiques. De plus la cancérogénicité de la coumarine ne s'exprimerait (après métabolisation) que chez les espèces animales chez lesquelles une toxicité tissulaire est observée (EMA 2017).

- **Hépatotoxicité**

Comme cela a été décrit précédemment, la coumarine est très largement métabolisée au niveau hépatique par l'isoforme CYP2A6 du cytochrome P450 en 7-hydroxycoumarine, ce qui conduit ensuite à une élimination rapide par voie urinaire sous forme de dérivés glucuron-conjugués, correspondant à 80-90% de la coumarine absorbée (Wittgen *et al.* 2012). Le mécanisme de toxicité en rapport avec une déficience du CYP2A6 n'est pas démontré chez l'Homme avec un niveau de preuve suffisamment élevé. L'absence d'une relation dose-dépendante claire dans la gravité de la réponse au sein du sous-groupe présentant un

polymorphisme du CYP2A6 suggère qu'un mécanisme immunitaire pourrait également être impliqué dans l'hépatotoxicité induite par la coumarine chez l'Homme (Tisserand et Young 2014, Abraham *et al.* 2010, Rietjens *et al.* 2008). Chez les rongeurs, les dérivés non hydroxylés de la coumarine tels que la dihydrocoumarine, la 3,4-diméthyl-coumarine ou la 6-méthyl-coumarine n'ont pas de toxicité hépatique (Lake *et al.* 1994). La toxicité hépatique caractérisée pour la coumarine semble donc propre à cette molécule et ne peut pas être étendue aux autres molécules de cette classe.

Données chez l'animal

Chez le rat, chez qui la toxicité hépatique de la coumarine est marquée, la voie majoritaire de détoxification de la coumarine passe par la formation de la coumarine-3,4-époxyde, réaction catalysée principalement par le CYP2A1 (voir figure n°2).

Des données de toxicité hépatique de la coumarine ont été rapportées chez le rat et d'autres espèces de mammifères à de forte dose (> 100 mg/kg p.c.) dès 1950. Chez le rat, un développement de tumeurs hépatiques a été observé (Abraham *et al.* 2010).

Chez la souris, la voie d'époxydation en 3,4 de la coumarine représente également la voie majoritaire. Cependant des essais réalisés par gavage avec une dose unique de coumarine (200 mg/kg p.c.) montrent une susceptibilité de cette espèce à l'hépatotoxicité de la coumarine bien moindre que chez le rat, avec des niveaux comparables d'époxyde (Born *et al.* 2003). Ces données indiquent que la toxicité hépatique *in vivo* n'est pas associée au taux de formation d'époxyde et d'aldéhyde comme observé dans les études *in vitro*. L'équilibre entre la bioactivation (formation d'époxyde et réarrangement en hydroxyphénylaldéhyde) et la détoxification (conjugaison de l'époxyde avec le glutathion et oxydation de l'hydroxyphénylaldéhyde en acide O-hydroxyphényl-acétique) détermine la sensibilité *in vivo* d'une espèce à la toxicité hépatique de la coumarine (Edwards *et al.* 2000, Api 2001, Efsa 2004, Vassallo *et al.* 2004).

Une hépatotoxicité a également été observée chez les chiens Beagle et classée comme l'effet toxique le plus sensible³ (Hagan *et al.* 1967). Dans cette étude, les effets hépatotoxiques (dommages histologiques) étaient évidents chez les animaux ayant reçu une dose de coumarine de 25 mg/kg p.c. par jour, mais non significative chez les animaux ayant reçu une dose de coumarine de 10 mg/kg p.c. par jour (autopsies entre le jour 297 et le jour 350) considérée comme la NOAEL chez le chien. Cette dernière valeur a été convertie en prenant en compte un facteur d'incertitude de 100 pour dériver une DJT de 0,1 mg/kg p.c./j chez l'Homme (Efsa 2004).

Données cliniques chez l'Homme

Chez l'Homme, l'analyse de cas d'hépatotoxicité liés à l'utilisation de la coumarine recensés dans trois pays européens (France, Irlande, Allemagne) a montré qu'une atteinte hépatique ne pouvait être exclue à partir d'une dose de coumarine de 25 mg/jour (Bergmann 1999).

Une étude clinique contre placebo réalisée chez 140 patientes atteintes d'un lymphœdème chronique du bras après traitement chirurgical d'un cancer du sein a montré que

³ De manière générale, une valeur guide peut être dérivée à partir d'une dose de référence (NOAEL et/ou Benchmark dose) issue de l'étude pivot déterminée à partir de l'effet le plus pertinent observé chez l'espèce la plus sensible et en appliquant des facteurs de sécurité.

l'administration orale de 200 mg de coumarine deux fois par jour pendant 6 mois augmentait l'incidence des effets hépatotoxiques. Pour ces cas, les taux sériques de transaminases sont revenus à la normale après l'arrêt de l'administration de coumarine (Loprinzi *et al.* 1999).

Une étude clinique réalisée chez des patients atteints d'insuffisance veineuse chronique montre qu'après administration orale de 90 mg de coumarine et 540 mg de troxérutine par jour pendant 16 semaines, 8 % des patients traités présentaient des taux élevés de transaminases, supérieurs à 2,5 fois la limite supérieure à la normale (Vanscheidt *et al.* 2002, Burian *et al.* 2003, Schmeck-Lindenau *et al.* 2003).

Une synthèse de ces études et d'autres études cliniques est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Synthèse des résultats des études cliniques sur l'hépatotoxicité de la coumarine

Nombre de patients	Indication	Dose journalière	Durée	Effet hépatotoxique	Fréquence d'apparition	Référence
2173	Mélanomes, carcinomes rénaux, infections chroniques	100 mg	1 mois	Augmentation d'au moins 2 fois des taux sériques de la bilirubine, des transaminases et de la phosphatase alcaline	0,4 %	(Cox, O'Kennedy, et Thornes 1989)
		50 mg	2 ans			
140 femmes	Lymphœdème consécutif à une chirurgie du cancer du sein	2 x 200 mg	6 mois	Augmentation d'au moins 2,5 fois de la bilirubinémie	6 %	(Loprinzi <i>et al.</i> 1999)
48	Carcinome prostatique métastasé	3000 mg	12 mois	Augmentation de 3 à 6 fois des taux sériques d'ASAT	6 %	(Mohler <i>et al.</i> 1992)
114	Insuffisance veineuse chronique	3 x 30 mg (+ 180 mg troxérutine)	16 semaines	Augmentation d'au moins 2 fois des taux sériques de bilirubine, des transaminases, de la phosphatase alcaline et des gamma-GT	4,9 %	(Vanscheidt <i>et al.</i> 2002) ; (Schmeck-Lindenau <i>et al.</i> 2003) ; (Burian <i>et al.</i> 2003)

Chez l'Homme, les données cliniques liées à l'utilisation de la coumarine montrent des variations de fréquences dans cette réponse hépatotoxique qui dépendent de la méthode employée (observation clinique ou dosage des enzymes hépatiques dans le sang).

La toxicité de la coumarine se manifeste dans ces cas par une élévation des concentrations circulantes des enzymes hépatiques, réversible après arrêt du traitement et, à plus fortes doses, par des atteintes hépatiques plus graves (augmentation de la bilirubinémie, cytolyse hépatique, hépatite et insuffisance hépatique), sans pour autant que des seuils en terme de doses aient pu être clairement définis du fait de la variabilité interindividuelle (Abraham *et al.* 2010).

D'autres cas d'effets indésirables liés à la consommation de produits commercialisés sont rapportés dans la littérature et au niveau des dispositifs de vigilance des agences sanitaires nationales et internationales. Ils sont décrits dans la partie concernant les « effets indésirables liés à la consommation de coumarine ».

- **Valeurs toxicologiques de référence de la coumarine**

Les résultats de l'étude de toxicité réalisée sur des chiens Beagle exposés pendant deux ans à la coumarine, ont été utilisés pour fixer une NOAEL pour la coumarine de 10 mg/kg p.c. par jour sur la base d'atteintes hépatiques (lésions histologiques) observées à 25 mg/kg p.c. par jour. En utilisant un facteur d'incertitude de 100, une DJT de 0,1 mg/kg p.c. a été établie chez l'Homme (Efsa 2004). L'évaluation de nouvelles données n'a pas conduit à modifier cette valeur (Efsa 2008).

L'Efsa a également examiné le risque sanitaire lié à un dépassement de la DJT de la coumarine pendant une période d'une à deux semaines. Les études montrent que les symptômes cliniques liés à l'hépatotoxicité de la coumarine apparaissent après une ou deux semaines d'exposition quotidienne et qu'ils sont réversibles après l'arrêt de l'exposition à la coumarine. L'Efsa a donc conclu qu'un dépassement de trois fois la DJT de la coumarine pendant une période d'une à deux semaines n'est pas préoccupant pour la santé.

Plus récemment, une approche de type « benchmark dose » (BMD) a été réalisée (Fotland *et al.* 2012). Ainsi, la Benchmark dose 05 (BMD05) se définissant comme la dose correspondant à un niveau de réponse (augmentation du poids du foie) en excès de 5 % par rapport au bruit de fond a été calculée chez deux espèces. À partir de ce point, les limites inférieures de son intervalle de confiance à 95 % (BMDL05) ont été déterminées à environ 30 mg/kg p.c./j (sur 5 jours par semaine) chez la souris (mâles et femelles) et de 10 mg/kg p.c./j (sur 5 jours par semaine) chez le rat femelle, soit 7 mg/kg p. c./j (sur 7 jours par semaine). Cette dernière valeur a été convertie en prenant en compte un facteur d'incertitude de 100, correspondant donc à une dose quotidienne tolérable chez l'Homme de 0,07 mg/kg p.c./j (Fotland *et al.* 2012).

Sur la base de l'analyse de cas d'atteinte hépatique chez l'Homme et en appliquant un facteur de sécurité de 5, le BfR a fixé une dose de coumarine de 5 mg/personne/jour permettant d'écarter un possible risque d'hépatotoxicité (BfR 2006). La valeur de la DJT de l'Efsa est ici renforcée par les résultats sur les données humaines disponibles et est donc retenue pour évaluer les risques sanitaires (aigu et chronique) pour les différents scénarios d'exposition.

Les données toxicologiques disponibles confirment la toxicité hépatique de la coumarine à de fortes doses (> 25 mg/jour chez l'Homme). Ces données permettent également de considérer que la coumarine n'est ni cancérogène, ni génotoxique. La DJT de 0,1 mg/kg p.c./j fixée par l'Efsa permet de garantir la sécurité d'utilisation des denrées alimentaires contenant de la coumarine. Le risque pour la santé lié au dépassement de cette dose est considéré comme non préoccupant pour une durée d'une à deux semaines, y compris pour les populations à risque (Efsa 2008). Cette valeur de référence est retenue par l'Anses dans le cadre de cette évaluation des risques sanitaires.

3.2. Les différents usages de la coumarine

3.2.1. Statut réglementaire de la coumarine

Aux États-Unis, les aliments contenant de la coumarine, ajoutée en tant que telle, ou en tant que constituant de la fève tonka ou d'un extrait de fève tonka, sont considérés comme falsifiés depuis 1954 (USFDA 2018).

Le *codex alimentarius* a recommandé en 1985, et confirmé en 2006, de ne pas ajouter de coumarine dans les aliments ou les boissons. Cependant, la coumarine peut être présente uniquement sous la forme de préparations aromatisantes naturelles (par exemple l'extrait de fève tonka) avec une dose limite de 2 mg/kg⁽⁴⁾ dans les denrées alimentaires ou les boissons et de 10 mg/kg dans les caramels spéciaux utilisés comme additif pour les boissons alcoolisées (FAO/WHO 1985).

En Europe, la coumarine figure dans la liste de l'annexe III du règlement (CE) n° 1334/2008⁵, correspondant à la liste des substances ne pouvant être ajoutées en tant que telles aux denrées alimentaires ou naturellement présentes dans les arômes et dans les ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes et pour lesquelles des teneurs maximales en coumarine sont fixées. Ces teneurs sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Teneurs maximales réglementaires de coumarine présentes naturellement dans les ingrédients entrant dans la composition des produits suivants. (Annexe III du Règlement (CE) n° 1334/2008)

Produits pouvant contenir des arômes ou ingrédients alimentaires avec de la coumarine naturellement présente	Teneur maximale en coumarine (mg de coumarine/kg de produit)
Produits de boulangerie traditionnels et/ou saisonniers dont l'étiquetage indique qu'ils contiennent de la cannelle	50
Céréales pour petit déjeuner, y compris les mueslis	20
Produits de boulangerie fine exceptés les produits de boulangerie traditionnels et/ou saisonniers dont l'étiquetage indique qu'ils contiennent de la cannelle	15
Desserts	5

Cependant aucune teneur limite en coumarine n'est proposée pour les compléments alimentaires.

L'Efsa a fixé une DJT pour la coumarine a été fixée à 0,1 mg/kg p.c. (Efsa 2004, 2008). Par ailleurs, la coumarine est signalée comme substance d'origine naturelle potentiellement préoccupante pour la santé humaine dans la liste des plantes du « *Compendium of botanicals* » de l'Efsa. Les préparations étudiées dans ce cadre concernent des parties de plantes séchées (0,4-1,7 % de coumarine), des huiles essentielles (0,5-4 % de coumarine) et des extraits de graines (3,6-25 %).

⁴ La dose admissible devrait être plus basse mais les méthodes d'analyse disponibles à l'époque ne permettaient pas d'avoir un seuil de détection plus faible.

⁵ Règlement (CE) n° 1334/2008 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif aux arômes et à certains ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes qui sont destinés à être utilisés dans et sur les denrées alimentaires et modifiant le règlement (CEE) n° 1601/91 du Conseil, les règlements (CE) n° 2232/96 et (CE) n° 110/2008 et la directive 2000/13/CE.

En France, la coumarine est inscrite dans la liste de l'arrêté plantes (2014) comme « substance à surveiller » pour *Cinnamomum cassia* (L.) J.Presl, (syn. *Cinnamomum aromaticum* Nees) et *Cinnamomum verum* J.Presl (syn. *Cinnamomum zeylanicum* Blume), sans restriction de dose ou de teneur et sans avertissement pour des populations à risque. Cependant, d'autres plantes connues pour leur teneur significative en coumarine, éventuellement après séchage, notamment *Melilotus altissimus* Thuill., *Melilotus officinalis* L. et *Galium odoratum* (L.) Scop., sont également présentes dans la liste de l'arrêté plantes et dans la liste de 1011 plantes de la DGCCRF (2019b). Il convient de noter que pour ces plantes, ce sont « les coumarines » qui sont indiquées comme « substances à surveiller ». De plus, les recommandations sanitaires concernant cette nouvelle liste devraient être mises à jour prochainement. Par ailleurs, la DGCCRF (2019a) a également publié sur son site la liste des huiles essentielles considérées comme traditionnelles autorisées dans les compléments alimentaires, dont certaines pourraient contenir de la coumarine. Cette liste doit également faire l'objet d'une mise à jour concernant les recommandations sanitaires spécifiques à chaque plante.

En Italie⁶ et en Belgique⁷, les listes de plantes autorisées dans les compléments alimentaires sont les mêmes que celles autorisées en France mais ne sont assorties d'aucun avertissement concernant la teneur en coumarine(s).

Au Canada, les canneliers (*Cinnamomum aromaticum* et *Cinnamomum verum*) sont classés comme produits de santé naturels, avec des mentions de risque concernant les diabétiques, les femmes enceintes ou allaitantes, et une mention concernant le risque de réaction indésirable connue d'hypersensibilité ou d'allergie, uniquement pour *C. aromaticum*.

Il convient de noter qu'aucune allégation de santé n'est autorisée pour la coumarine, la cannelle ou d'autres plantes à coumarine dans le Règlement (UE) n°432/2012 du 16 mai 2012⁸.

En résumé, l'enrichissement des aliments courants en coumarine (sous forme de substance) n'est pas autorisé. Cependant, les plantes en contenant, notamment la cannelle, peuvent être utilisées comme substances aromatisantes dans certains produits alimentaires et dans certaines conditions d'utilisation, comme une teneur maximale en coumarine. Dans les compléments alimentaires, aucune teneur limite n'est cependant proposée.

3.2.2. La coumarine dans l'alimentation

- **Les plantes à coumarine**

La fève tonka, obtenue à partir du fruit du teck du Brésil ou gaïac de Cayenne, *Dipteryx odorata* (Aubl.) Willd. (Fabaceae) contient habituellement entre 1 et 4 % de coumarine qui lui confère une odeur agréable de vanille ou une odeur de foin coupé (Ehlers *et al.* 1995) .

⁶ Liste des plantes mise à jour en septembre 2018 : Réglementation de l'utilisation de substances et préparations végétales dans les compléments alimentaires en Italie.

⁷ Arrêté royal belge du 29 août 1997 relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes (version consolidée, février 2017).

⁸ Règlement (UE) n° 432/2012 de la Commission du 16 mai 2012, établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantile.

La coumarine a été synthétisée en 1868 et par la suite largement utilisée comme agent aromatisant jusqu'à la découverte de son hépatotoxicité et son interdiction dans les produits alimentaires (USFDA 2018). La plus grande partie de la coumarine utilisée commercialement pour les industries cosmétique et chimique est aujourd'hui synthétisée à partir du salicyaldéhyde, mais on trouve également sur le marché de la coumarine d'origine naturelle isolée à partir de la fève tonka (Abraham *et al.* 2010).

La coumarine est également présente dans de nombreuses plantes alimentaires et dans certaines épices. Selon les espèces, la coumarine peut se trouver majoritairement à l'état libre ou à l'état de glucoside au moment de la récolte. A ce titre, il est important que la teneur en coumarine soit exprimée en quantité de la forme aglycone.

Ainsi, dans l'écorce de cannellier de Chine (*Cinnamomum cassia* (L.) J.Presl, syn. *Cinnamomum aromaticum* Nees) et du cannellier de Ceylan (*Cinnamomum verum* J.Presl, syn. *Cinnamomum zeylanicum* Blume), la coumarine se trouve essentiellement sous forme de coumarine libre, alors que dans les parties aériennes d'aspérule odorante (*Galium odoratum* (L.) Scop., syn. *Asperula odorata* L.), de mélilot (*Melilotus officinalis* (L.) Pall) et dans la feuille de mélitte à feuille de mélisse (*Melittis melissophyllum* L.), son précurseur se trouve en majorité sous forme de glucoside (Bruneton 2016, Ieri, Pinelli, et Romani 2012). Même si la teneur en coumarine dans ces plantes, ou parties de plantes est variable, la coumarine y est la substance identifiée comme préoccupante par l'Efsa dans sa liste « *Compendium of botanicals* ».

Selon certaines sources, les huiles essentielles de lavande, *Lavandula angustifolia*, ou de lavandin, *Lavandula x intermedia* Emeric ex Loisel contiendraient de la coumarine (Rychlik 2008). Cependant, la présence de coumarine dans ces produits n'est pas mentionnée par d'autres ouvrages, notamment chez Tisserand et Young (2014).

Le « mahaleb » est une épice aromatique obtenue à partir du noyau de la cerise noire du bois de Sainte-Lucie (*Cerasus mahaleb* (L.) Mill.), utilisée au Moyen-Orient et dans les régions alentour. Sa teneur en coumarine a été estimée à 870 mg/kg (Ieri, Pinelli, et Romani 2012), équivalente à la teneur en coumarine dans certaines cannelles. La feuille sèche de *Melittis melissophyllum* a une teneur en coumarine pouvant dépasser celle de la cannelle de Chine.

Une vodka parfumée à l'herbe aux bisons (*Hierochloe odorata* (L.) Beauv., syn. *Anthoxanthum nitens* (Weber) Y. Schouten & Veldkamp) contient environ 4 mg de coumarine par kg de produit (Sproll *et al.* 2008).

En considérant la teneur en coumarine dans les différentes plantes listées dans le tableau 3, et leurs utilisations dans l'alimentation, la cannelle est considérée comme la principale source alimentaire de coumarine.

Tableau 3 : Teneur en coumarine de diverses plantes, préparations et épices adapté de Rychlik (2008)

Plantes, préparations et épices	Parties de plantes ou extraits	Teneur en coumarine	
		mg/kg	%
Aneth (<i>Anethum graveolens</i> L.)	huile essentielle (fruit)	0,21	0,21.10 ⁻⁴
Aspérule odorante (<i>Galium odoratum</i>)	parties aériennes	203	0,02
Camomille (<i>Matricaria recutita</i> L.)	huile essentielle (fleur)	3,23	0,323.10 ⁻³

Plantes, préparations et épices	Parties de plantes ou extraits	Teneur en coumarine	
		mg/kg	%
Cannelle de Chine (<i>Cinnamomum cassia</i>)	bâtons (écorce)	1250 -1490	0,125 – 0,15
Cannelle de Chine (<i>Cinnamomum cassia</i>)	huile essentielle (écorce)	4370	0,44
Cannelle de Ceylan (<i>Cinnamomum verum</i>)	bâtons (écorce)	2,40	0,24.10 ⁻³
Cannelle de Ceylan (<i>Cinnamomum verum</i>)	bâtons (écorce)	0,86	0,86.10 ⁻⁴
Cannelle de Ceylan (<i>Cinnamomum verum</i>)	huile essentielle (écorce)	40	0,4.10 ⁻²
Citron (<i>Citrus limon</i> (L.) Osbeck)	huile essentielle (fruit)	3,86	0,386.10 ⁻³
Coriandre (<i>Coriandrum sativum</i> L.)	huile essentielle (fruit)	0,30	0,30.10 ⁻⁴
Curry (mélange d'épices pulvérisées)	-	0,46	0,46.10 ⁻⁴
Fenugrec (<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.)	graines	0,34	0,34.10 ⁻⁴
Lavande (<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.)	huile essentielle (fleur)	124	0,012
Menthe poivrée (<i>Mentha x piperita</i> L.)	huile essentielle (feuille)	0,30	0,3.10 ⁻⁴
Thé aromatisé à la cannelle	-	0,74 - 0,94	0,74-0,94.10 ⁻⁴
Thé vert (<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kunze),	feuille	0,21	0,21.10 ⁻⁴
Trigonelle bleue (<i>Trigonella caerulea</i> (L.) Ser.)	graine	37	0,37.10 ⁻²

• **Cas particulier des cannelles (écorce de tige des canneliers)**

Les canneliers *Cinnamomum cassia* (Nees & T. Nees) J.Presl (cannelier de Chine) et *Cinnamomum verum* J.Presl (cannelier de Ceylan) sont présents dans la liste de l'arrêté plantes, avec comme « substances à surveiller », la coumarine et l'estragole pour *C. cassia* et la coumarine, le méthyleugénol, l'estragole et l'eucalyptol pour *C. verum*.

Dans de nombreux produits, le terme commercial de cannelle peut désigner aussi bien la cannelle de Ceylan que les autres cannelles. Lorsque la provenance n'est pas mentionnée, la cannelle utilisée par l'industrie agroalimentaire est le plus souvent la cannelle de Chine, *C. cassia*, ou la cannelle d'Indonésie, *C. burmanni* (Nees & Nees) Blume (Bruneton 2016). Il convient de souligner que la cannelle de Chine a une teneur en coumarine très élevée, alors que la cannelle de Ceylan n'en contient que des traces (Acia 2016). Comme la cannelle de Chine est généralement beaucoup moins chère que les autres cannelles, elle est donc la plus vendue.

Par ailleurs, les compléments alimentaires précisent rarement le type de cannelle utilisé dans leurs ingrédients ou n'indiquent pas les quantités respectives de chaque espèce lorsque les deux espèces sont mentionnées, alors que les teneurs en coumarine peuvent être très variables selon les espèces. De plus, si la différenciation botanique est aisée pour les formes entières, raclées ou non, elle l'est beaucoup moins pour les formes pulvérulentes (Teuscher, Anton, et Lobstein 2002). Une observation microscopique sous UV à 365 nm permet cependant de distinguer *C. cassia* (fluorescence vert jaunâtre intense) de *C. verum* (fluorescence vert bleue) (Wichtl et Anton 2003). Par ailleurs, d'autres espèces de cannelles peuvent être trouvées dans les denrées alimentaires, comme *C. burmanni* (Cannelle d'Indonésie) (Wang *et al.* 2013) présente dans la liste italienne⁶, ou des cannelles utilisées localement pour remplacer la cannelle de Ceylan.

En France, la DGCCRF (2018) a publié une enquête portant sur le contrôle des épices visant principalement les importateurs, les négociants et les grossistes (181 établissements et 179 prélèvements). Un quart des contrôles a conduit à constater des défauts de qualité. Les services ont ainsi relevé des qualités annoncées qui ne correspondaient pas à la réalité (présence d'ingrédients de substitution, critères physico-chimiques non respectés, annonce d'une catégorie supérieure à celle observée...) et la présence d'autres épices ou ingrédients non annoncés. Un échantillon de cannelle, en particulier, était annoncé comme étant originaire du Sri Lanka (faible teneur en coumarine) alors qu'il s'agissait d'une cannelle de Chine (de moindre qualité et moins chère), contenant une quantité élevée de coumarine.

En Allemagne, une étude réalisée sur quarante-sept échantillons de cannelles (bâton et poudre) a montré des teneurs moyennes relativement élevées et homogènes en coumarine (de 0,35 à 0,4 %). Cependant, alors que dans la poudre la teneur en coumarine était de 0,2 à 0,8 %, sa teneur dans les bâtons de cannelles était plus variable : de « non détectée » à 1 % (Woehrlin *et al.* 2010).

En République tchèque, une étude réalisée sur soixante échantillons de cannelles pulvérisées représentant douze marques, a montré que les teneurs en coumarine étaient de 0,3 à 0,7 % (Blahova et Svobodova 2012).

Aux États-Unis, une étude a montré que l'écorce de quatre espèces du genre *Cinnamomum* était vendue sur ce marché sous le nom anglais de la cannelle, « cinnamon », et que 90 % des importations américaines correspondaient à *C. burmanni* (cannelle d'Indonésie), dont la teneur en coumarine de l'écorce pouvait dépasser 0,2 % (Wang *et al.* 2013).

Au Canada, des études ont été réalisées par l'Agence canadienne d'inspection des aliments sur la teneur en coumarine des produits alimentaires contenant de la cannelle dans leur liste d'ingrédients (Acia 2015, 2016). La coumarine a été trouvée dans 95 % des échantillons analysés, avec des teneurs variant de 10⁻⁵ % à 0,25 %. Les mélanges d'épices et les échantillons de thé séché contenaient les plus fortes concentrations de coumarine.

D'autres études ont montré des teneurs de coumarine de 0,9 % dans la poudre de cannelle (Sproll *et al.* 2008), allant jusqu'à 1,2 % dans des bâtons de cannelle (He *et al.* 2005).

Une synthèse des teneurs en coumarine dans les échantillons de cannelles prélevées dans différents pays est présentée dans le .

tableau 4.

Tableau 4 : Teneurs en coumarine moyennes d'échantillons de cannelle (écorce, poudre, bâton)

Echantillons de cannelle	Parties de plantes	Teneur en coumarine		Marché / Référence
		mg/kg	%	
Cannelle (non précisé)	non précisé	2000 - 6190	0,2 – 0,62	Marché américain (Wang <i>et al.</i> 2013)
Cannelle de Ceylan (<i>C. verum</i>)	Écorce	17	0,0017	
Cannelle de Ceylan (<i>C. verum</i>)	Écorce	7 – 25	0,0007 - 0,0025	
Cannelle de Chine (<i>C. cassia</i>)	Écorce	310	0,03	
Cannelle de Chine (<i>C. cassia</i>)	non précisé	85 – 262	0,0085 – 0,0262	
Cannelle d'Indonésie (<i>C. burmanni</i>)	Écorce	2140	0,2	
Cannelle d'Indonésie (<i>C. burmanni</i>)	non précisé	2370 – 9300	0,24 – 0,93	

Echantillons de cannelle	Parties de plantes	Teneur en coumarine		Marché / Référence
		mg/kg	%	
Cannelle de Saïgon (<i>C. loureiri</i>)	Écorce	6970	0,7	
Cannelle de Saïgon (<i>C. loureiri</i>)	non précisé	1060	0,11	
Cannelle (non précisé)	Bâton	50	0,005	Marché norvégien (Fotland <i>et al.</i> 2012)
Cannelle (non précisé)	Poudre	2350	0,24	
Cannelle (non précisé)	Poudre (biologique)	3330	0,33	
Cannelle	Écorce (biologique)	4070	0,41	
Cannelle de Chine (<i>C. cassia</i>)		2650 – 7017	0,27 – 0,7	Marché tchèque (Blahova et Svobodova 2012)
Cannelle de Chine (<i>C. cassia</i>)	Poudre	1740 – 7670	0,17 – 0,77	Marché allemand (Woehrlin <i>et al.</i> 2010)
Cannelle de Chine (<i>C. cassia</i>)	Bâton	< LD - 9900	0,00 – 0,99	
Cannelles (<i>C. cassia</i> , <i>C. wilsonii</i> , <i>C. mairei</i> , <i>C. loureirii</i>)	Écorce, poudre ou bâton	40 – 12180	0,004 – 1,2	Marché chinois et hong-kongais (He <i>et al.</i> 2005)
Cannelle de Japon (<i>C. japonica</i>)		10 – 1260	0,001 – 0,13	
Cannelle d'Indonésie (<i>C. burmanni</i>)		Non détectée		
Cannelle de Ceylan (<i>C. verum</i>)	Bâton	Non détectée		Marché australien (Archer 1988)
Cannelle de Chine (<i>C. cassia</i>)	Écorce	1400 – 7000	0,14 – 0,7	
Cannelle d'Indonésie (<i>C. burmanni</i>)	Écorce	400	0,04	

Ces données montrent la grande variabilité des teneurs en coumarine des cannelles sur le marché des épices. La cannelle de Chine (*C. cassia*) et celle d'Indonésie (*C. burmanni*) sont les cannelles les moins chères, avec des teneurs en coumarine estimées les plus élevées. Dans ce contexte, la probabilité de consommer ce type de cannelle, et donc une forte dose de coumarine, est élevée lors de la consommation d'aliments ou de compléments alimentaires contenant de la cannelle (extrait ou poudre). L'identité botanique des cannelles utilisées ainsi que leur teneur en coumarine sont donc des informations essentielles pour estimer l'exposition à la coumarine et garantir la sécurité d'utilisation de ces produits.

3.2.3. La coumarine dans les compléments alimentaires

- **Les usages de la coumarine**

Les opérateurs proposant des compléments alimentaires à base de cannelle utilisent notamment des mentions concernant le « maintien d'une glycémie normale ». Il s'agit d'un usage de la « médecine traditionnelle asiatique », repris comme indication pour de nombreux compléments alimentaires à base de cannelle. Il convient cependant de rappeler que la coumarine, les plantes à coumarine, ou les cannelles ne sont pas inscrits sur la liste des substances ou denrées pour lesquelles des allégations de santé sont autorisées selon le règlement (UE) n°432/2012 de la Commission. De plus, la DGCCRF (2020) a conduit une enquête auprès des sites internet spécialisés dans ce secteur et relevé un taux très élevé de non-conformités (76 %). Cette enquête montre que l'une des non-conformités les plus

fréquemment relevées est l'usage d'allégations thérapeutiques, strictement interdites en alimentation.

Les doses recommandées par les opérateurs pour les compléments alimentaires sont exprimées en quantité de cannelle, sans préciser l'identité botanique ni la teneur en coumarine. De plus, ces produits peuvent contenir des extraits de cannelle et de la poudre de cannelle. Compte tenu de la grande variabilité de la teneur en coumarine dans ces ingrédients, il est difficile d'estimer un apport théorique de coumarine lié à la consommation de compléments alimentaires à base de cannelle seule.

Des analyses ont été réalisées sur des compléments alimentaires à base de cannelle en Norvège. Pour 2 des 15 produits testés (gélules ou comprimés), la consommation selon les recommandations de l'opérateur s'élevait à 6 mg de coumarine par jour pour un adulte, ce qui pour un poids de 60 kg correspond à la DJT de l'Efsa (Fotland *et al.* 2012).

Les plantes connues pour contenir de la coumarine actuellement autorisées dans les compléments alimentaires en France, sans restriction de dose ou de teneur et sans avertissement pour des populations à risque, sont indiquées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Liste de plantes pouvant contenir de la coumarine autorisées dans les compléments alimentaires en France (source DGCCRF (2019b)).

Nom scientifique [Famille botanique]	Nom vernaculaire	Parties utilisées ou extraits	Substances à surveiller selon la DGCCRF ⁹
<i>Capparis spinosa</i> L. [Capparaceae]	Câprier	<i>Non spécifiées</i>	<i>Non spécifiées</i>
<i>Cerasus mahaleb</i> (L.) Mill. [Rosaceae]	Bois de Sainte-Lucie	<i>Non spécifiées</i>	<i>Non spécifiées</i>
<i>Cinnamomum cassia</i> (Nees & T.Nees) J.Presl [Lauraceae]	Cannelier de Chine	Écorce, feuille, rameau, huile essentielle	Coumarine , estragole
<i>Cinnamomum verum</i> J. Presl [Lauraceae]	Cannelier, Cannelier de Ceylan	Écorce, feuille, huile essentielle	Méthyleugénol, estragole, coumarine , eucalyptol
<i>Galium odoratum</i> (L.) Scop. [Rubiaceae]	Aspérule odorante, Gaillet odorant	Parties aériennes	<i>Non spécifiées</i>
<i>Hierochloe odorata</i> (L.) Beauv. [Poaceae]	Herbe aux bisons	<i>Non spécifiées</i>	<i>Non spécifiées</i>
<i>Jumellea fragrans</i> (Thouars) Schltr. [Orchidaceae]	Faham	<i>Non spécifiées</i>	<i>Non spécifiées</i>
<i>Justicia pectoralis</i> Jacq. [Acanthaceae]	Carmentine ou herbe charpentier	<i>Non spécifiées</i>	<i>Non spécifiées</i>
<i>Lavandula angustifolia</i> Mill. [Lamiaceae]	Lavande, Lavande vraie	Parties aériennes, huile essentielle	Thuyones, eucalyptol, camphre
<i>Lavandula x intermedia</i> Emeric ex Loisel. [Lamiaceae]	Lavandin	Parties aériennes, huile essentielle	<i>Non spécifiées</i>
<i>Melilotus altissimus</i> Thuill. [Fabaceae]	Mélilot élevé, Grand mélilot	Parties aériennes	Coumarines
<i>Melilotus officinalis</i> (L.) Pall. [Fabaceae]	Mélilot officinal	Parties aériennes	Coumarines

⁹ En France, la coumarine est inscrite dans la liste de l'arrêté plantes (2014) comme « substance à surveiller » pour *Cinnamomum cassia* (L.) J.Presl, (syn. *Cinnamomum aromaticum* Nees) et *Cinnamomum verum* J.Presl (syn. *Cinnamomum zeylanicum* Blume), mais elle est également présente dans d'autres plantes de la liste de l'arrêté et la liste de la DGCCRF (2019b).

Nom scientifique [Famille botanique]	Nom vernaculaire	Parties utilisées ou extraits	Substances à surveiller selon la DGCCRF ⁹
<i>Melittis melissophyllum</i> L. [Lamiaceae]	Mélitte à feuilles de mélisse	<i>Non spécifiées</i>	<i>Non spécifiées</i>
<i>Trigonella foenumgraecum</i> L. [Fabaceae]	Fenugrec	Graine	<i>Non spécifiées</i>
<i>Trigonella caerulea</i> (L.) Ser. [Fabaceae]	Trigonelle bleue	Feuille	<i>Non spécifiées</i>

Les compléments alimentaires contenant de la coumarine disponibles sur le marché français sont le plus souvent formulés avec des cannelles ou des extraits standardisés d'écorce de canneliers. Des exemples de produits disponibles sur internet sont présentés tableau 6.

Tableau 6 : Exemples de compléments alimentaires contenant de la cannelle

Composition et teneur	Informations indiquées par l'opérateur sur l'étiquette	Précautions d'emploi indiquées par l'opérateur sur l'étiquette
- Cannelle (<i>C. verum</i>) : 250 mg/gélule - Extrait d'astragale : 16 % polysaccharides (<i>Astragalus membranaceus</i>) : 50 mg/gélule	4 gélules par jour, à prendre le matin au petit déjeuner. « <i>en cure de 3 mois, aide à retrouver votre équilibre glycémique</i> ».	Déconseillé aux femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein (astragale).
- Cannelle en poudre (<i>C. burmannii</i>) : 200 mg/capsule - Extrait d'écorces de cannelle (<i>Cinnamomum spp.</i>) : 300 mg/capsule	non renseigné	non renseigné
- Extrait sec d'écorce de cannelle de Ceylan : 300 mg/gélule - Zinc : 10 mg/gélule - Chrome : 25 µg/gélule	1 gélule par jour. « <i>Complément alimentaire spécialement formulé pour maintenir une glycémie normale</i> ».	Éviter l'association de plusieurs compléments alimentaires contenant du zinc. Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes ainsi qu'aux enfants de moins de 18 ans.
- Poudre de cannelle [Extrait sec d'écorce de cannelle de Ceylan (5:1)] : 2500 mg/gélule - Chrome : 40 µg	1 gélule par jour. « <i>Régulation de glycémie et protection cellulaire</i> ».	non renseigné
- Extrait d'écorce de cannelle 2000 mg (30: 1) standardisé à 67 mg (<i>C. cassia</i>) : 2000 mg/comprimé - Chrome : 6 µg/comprimé	2 à 4 gélules par jour.	« Si vous suivez un traitement, avez une condition médicale ou avez des doutes, consultez votre médecin avant de prendre les compléments alimentaires. Les femmes enceintes ou qui allaitent devraient consulter un médecin avant de prendre des compléments. Stoppez la prise des compléments et consultez votre médecin si des effets indésirables apparaissent. »

Les doses journalières de cannelle recommandées par ces opérateurs dans ces produits sont comprises entre 1000 mg et 8000 mg. À l'exception des produits contenant de la cannelle de Ceylan (*C. verum*), et en considérant une teneur moyenne en coumarine de 3000 mg/kg de cannelle pour *C. burmannii* et *C. cassia*, les doses journalières recommandées peuvent correspondre à des apports de 3 à 24 mg de coumarine par jour (sans considérer les autres sources d'exposition). Pour ces doses, la DJT de 0,1 mg/kg p.c. par jour soit 6 mg/jour pour un adulte de 60 kg, peut donc être largement dépassée et on ne peut donc pas exclure un risque pour la santé humaine. Ce risque est d'autant plus élevé pour une utilisation sub-

chronique du produit, correspondant à une durée de cure recommandée par certains opérateurs pouvant aller jusqu'à 3 mois.

• **Cas particulier des huiles essentielles**

La DGCCRF a publié en janvier 2019, une « liste de plantes dont sont extraites des huiles essentielles pour lesquelles l'usage en alimentation est considéré comme traditionnel ». Les huiles essentielles de canneliers sont notamment présentes dans cette liste (*C. cassia* et *C. verum*), ainsi que celles de lavande officinale, lavande aspic et lavandin.

La monographie sur le genre *Cinnamomum* indique des teneurs relatives en coumarine se situant entre 0,28 % et 15,3 % pour l'huile essentielle d'écorce de *C. cassia* et l'absence de coumarine dans celle de *C. verum* (Ravindran, Nirmal-Babu, et Shylaja 2003). La plus forte teneur est retrouvée dans une huile essentielle d'écorce de *C. cassia* originaire d'Australie.

Différentes teneurs en coumarine dans les huiles essentielles sont également rapportées dans la littérature. Pour l'huile essentielle d'écorce de cannelle de Chine, la teneur en coumarine se situe entre 1,5 et 4 % (Bruneton 2016) et d'après Tisserand et Young (2014) entre 0 et 1,9 %. Pour l'huile essentielle d'écorce de cannelier de Ceylan, la présence de coumarine n'est pas rapportée (Tisserand et Young 2014). Pour l'huile essentielle de feuille de cannelle de Chine, la teneur en coumarine se situe entre 0,03 % et 2,5 % (Tisserand et Young 2014).

Bien qu'une étude allemande ait rapporté la présence de 0,012 % de coumarine dans l'huile essentielle de lavande, *Lavandula angustifolia* (Rychlik 2008), la coumarine n'est pas mentionnée comme un constituant des huiles essentielles de lavande officinale ou de lavandin par Tisserand et Young (2014), et Salido *et al.* (2004) qui rapportent les analyses chimiques de six échantillons d'huile essentielle de *L. latifolia* de provenances diverses.

La plante *Hierochloe odorata* var. *pubescens* Kryl., originaire de Chine, est quant à elle particulièrement riche en coumarine. Les extraits éthanoliques de racine et de parties aériennes ont une teneur en coumarine de 3,6 % et 3,7 %, et les huiles essentielles des mêmes parties de 10,3 % et 24,9 % respectivement (Ueyama, Arai, et Hashimoto 1991).

D'après les données présentées dans le tableau 7, l'huile essentielle d'écorce de cannelle de Chine (*C. cassia*) a la teneur en coumarine la plus élevée.

Tableau 7 : Teneur en coumarine de différentes huiles essentielles

Huile essentielle de plantes	Teneur totale en coumarine		Références
	mg/kg	%	
<i>Anethum graveolens</i> L. (fruits)	0,21	0,00002	(Rychlik 2008)
<i>Cinnamomum cassia</i> (L.) J.Presl (écorce)	4370	0,44	(Rychlik 2008)
<i>Cinnamomum cassia</i> (L.) J.Presl (écorce)	2800 - 153000	0,28 – 15,3	(Ravindran, Nirmal-Babu, et Shylaja 2003)
<i>Cinnamomum cassia</i> (L.) J.Presl (feuilles)	0 – 19000	0 - 1,9	(Tisserand et Young 2014)
<i>Cinnamomum cassia</i> (L.) J.Presl (feuilles)	300 – 25000	0,03 - 2,5	
<i>Cinnamomum cassia</i> (L.) J.Presl (feuilles)	83	0,008	(Efsa 2004)
<i>Cinnamomum cassia</i> (L.) J.Presl (feuilles et jeunes rameaux)	15000 - 40000	1,5 – 4	(Bruneton 2016)
<i>Cinnamomum verum</i> J.Presl (écorce)	40	0,004	(Rychlik 2008)
<i>Citrus limon</i> (L.) Osbeck (fruits)	3,9	0,0004	(Rychlik 2008)
<i>Coriandrum sativum</i> L. (fruits)	0,3	0,00003	(Rychlik 2008)

<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.	124	0,012	(Rychlik 2008)
<i>Matricaria recutita</i> L.	3,23	0,0003	(Rychlik 2008)
<i>Mentha x piperita</i> L. (feuilles)	0,3	0,00003	(Rychlik 2008)

Il convient de noter que parmi les 28 déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la coumarine et ayant fait l'objet d'une analyse d'imputabilité par le groupe de travail « Nutrivigilance » (tableau 8), 16 cas concernaient des produits contenant des huiles essentielles. L'imputabilité était vraisemblable pour 7 cas, possible pour 3 cas, et douteuse pour 6 cas.

3.2.4. La coumarine dans les médicaments

La coumarine a été utilisée à partir des années 1970 aux États-Unis, au Canada, et dans divers pays de l'Union européenne en tant que principe actif médicamenteux pour traiter les œdèmes veineux et lymphatiques et notamment comme traitement adjuvant du lymphœdème post-mastectomie. Comme précisé dans la partie « effets indésirables - cas issus de la pharmacovigilance », ce médicament (Lysedem[®]) fut retiré du marché européen et nord-américain dans les années 1990 à la suite du développement de graves cas d'hépatites.

La coumarine a également été utilisée lors d'essais cliniques pour le traitement de carcinomes rénaux dans les années 1990 sans qu'aucun médicament n'ait été développé par la suite avec cette indication. Actuellement et comme mentionné ci-après dans la partie relative aux « effets indésirables - cas issus de la pharmacovigilance », deux médicaments à base de plantes contenant du mélilot ont une autorisation de mise sur le marché en France, l'un à visée veinotonique (Esberiven Fort[®]) et l'autre à visée sédative (Sédopal[®]).

3.2.5. Les autres usages de la coumarine

La coumarine entre dans la composition de nombreux parfums et préparations cosmétiques, et sert à l'aromatisation de certains tabacs. Elle est également utilisée pour neutraliser l'odeur de certains produits synthétiques, comme des détergents, des insecticides, des plastiques, des encres ou des peintures (Lake 1999). L'exposition à la coumarine par ces produits, estimée en tenant compte de l'absorption cutanée, pourrait atteindre 40 % de la DJT de la coumarine selon Lake (1999).

L'exposition (par inhalation et par voie cutanée) à la coumarine utilisée comme ingrédient (parfum) dans de nombreux produits a été estimée à l'aide d'un modèle d'exposition totale (Crème RIFM model) à 0,0057 mg/kg p.c./j, sur une population adulte d'Europe et des États-Unis (Safford *et al.* 2015, Api *et al.* 2019).

Dans les produits cosmétiques, la présence de coumarine (90 % des parfums en contiennent) devrait être indiquée dans la liste des ingrédients lorsque sa concentration est supérieure à 0,001 % (produits sans rinçage) ou à 0,01 % (produits à rincer) (Bruneton 2016).

Le document « Recommandations relatives à l'évaluation du risque lié à l'utilisation des huiles essentielles dans les produits cosmétiques » (AFSSAPS 2010), rappelle que la coumarine est présente dans la liste des substances soumises à une obligation d'étiquetage en raison de leur potentiel allergisant. Dans le cadre de la réglementation REACH, la coumarine considérée comme substance parfumante est classée comme sensibilisante.

Ces voies d'exposition (respiratoire et cutanée) ne sont pas prises en compte dans la présente évaluation des risques liés uniquement à l'exposition par voie orale à la coumarine.

3.3. Effets indésirables liés à la consommation de coumarine

3.3.1. Cas issus du dispositif de nutrivigilance

Depuis la création du dispositif de nutrivigilance en 2009 et jusqu'au mois d'avril 2019, l'Anses a reçu 48 déclarations d'effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires à base de plantes contenant de la coumarine¹⁰. Parmi ces 48 déclarations, 28 ont fait l'objet d'une analyse d'imputabilité fondée sur la méthode définie dans l'avis de l'Anses (2011), par le groupe de travail « Nutrivigilance ». Elles sont présentées dans le tableau 8. Les autres cas ne sont pas suffisamment documentés pour être analysés.

La répartition de l'imputabilité des cas analysés par type d'effet indésirable est présentée dans la figure 3 (certains produits ont pu causer plusieurs effets indésirables).

Pour ces 28 cas analysables, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont majoritairement d'ordre hépatique (cytolyse hépatique), gastroentérologique (nausées, vomissements et douleurs abdominales) ou correspondent à des symptômes généraux (vertiges et céphalée). L'imputabilité de ces cas est vraisemblable pour dix cas.

Les plantes riches en coumarine sont rarement les seuls ingrédients des compléments alimentaires qui peuvent être impliqués dans ces cas. Or, le score d'imputabilité s'applique au complément alimentaire dans sa globalité et non à un ingrédient. Le rôle d'un autre ingrédient du complément alimentaire dans l'apparition de l'effet indésirable ne peut donc pas être exclu.

Par ailleurs, la survenue d'effets indésirables a pu être favorisée par l'interaction entre les différents composants du complément alimentaire, entre plusieurs compléments alimentaires ou entre le complément alimentaire et les médicaments consommés de manière concomitante.

¹⁰ Plantes contenant de la coumarine et autorisées dans les compléments alimentaires en France.

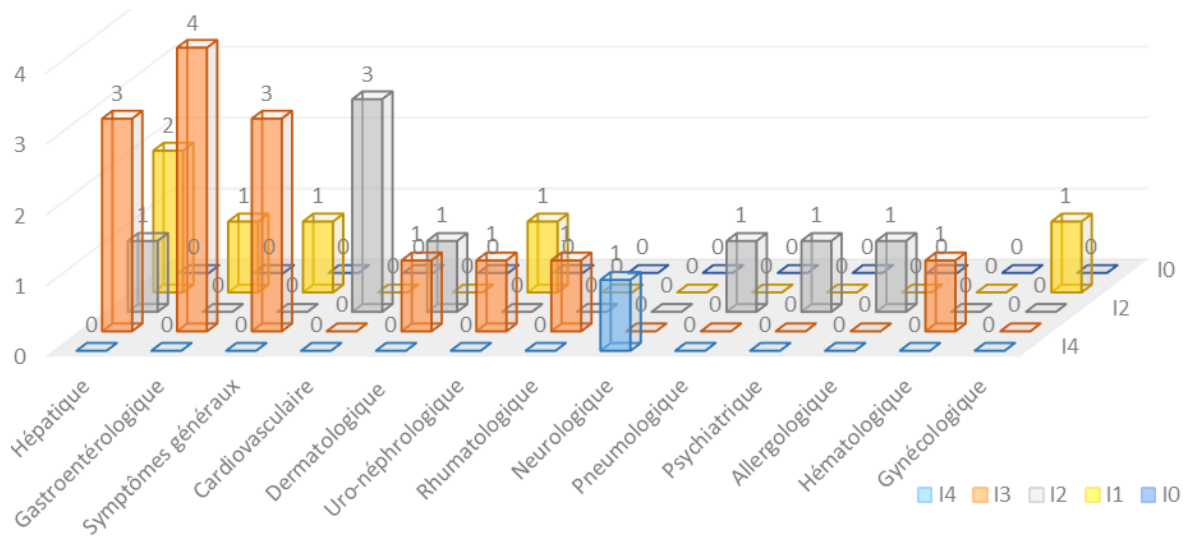


Figure 3 Répartition des effets indésirables déclarés en nutrigenetics et susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la coumarine en fonction de leur type et de leur imputabilité¹¹ (cas analysables)

¹¹ I0 = exclue, I1 = douteuse, I2 = possible, I3 = vraisemblable, I4 = très vraisemblable.

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

Tableau 8 : Cas de nutrivigilance analysables susceptibles d'être liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la coumarine entre 2009 et 2019.

Numéro NV	Produit Fabricant Plante riche en coumarine (dose)	Sexe et âge consommateur	Effet(s) indésirables Délai d'apparition Dose ingérée par jour	Sévérité ¹²	Imputabilité intrinsèque ¹³	Commentaires
2011-013	Thermo complete Herbalife <i>Cinnamomum verum</i> (50 mg)	F, 43 ans	Effet : encéphalopathie métabolique 6 jours 2 tablettes/j	3	Très vraisemblable	Consommation associée des compléments alimentaires Complexe multivitaminé et Cell-u-loss
2011-036	Aromaforce synergie multi-usages Pranarôm Lavandin, HE (15%)	F, 54 ans	Effets : Nausées, vomissements, sensation de vertiges, très brève perte de connaissance puis asthénie intense Dans l'heure 54 gouttes	1	Vraisemblable	
2011-039	Aromadoses bronches Phytosun arômes Lavande fine, HE (30 mg)	F, 12 ans	Effets : évanouissement brutal, yeux révilés, mains crispées 3 jours une capsule 3 fois par jour	1	Vraisemblable	
2012-068	Oléocaps Pranarôm Lavandin, HE (60 mg)	F, 15 ans	Effets : hépatite fulminante, encéphalopathie hépatique, nécessitant une greffe 2 mois environ 2 cp/j	3	Vraisemblable	
2013-184	Cellulysse Santé verte Mélilot (sans précision), extrait (60 mg - extrait sec des parties aériennes titré à 2% de coumarine)	F, 58 ans	Effet : apparition de nombreux hématomes ou ecchymoses 1 mois environ	1	Vraisemblable	Consommation associée du médicament ibuprofène

¹² L'échelle de sévérité de Nutrivigilance va du niveau 1 (sévérité faible) au niveau 4 (décès).

¹³ Le score d'imputabilité intrinsèque s'échelonne de 10 (exclu) à 14 (très vraisemblable).

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

Numéro NV	Produit Fabricant Plante riche en coumarine (dose)	Sexe et âge consommateur	Effet(s) indésirables Délai d'apparition Dose ingérée par jour	Sévérité ¹²	Imputabilité intrinsèque ¹³	Commentaires
2014-168	Détente Diéti natura <i>Lavandula officinalis</i> , fleur (62,5 mg) <i>Melilotus officinalis</i> (23,5 mg)	F, 69 ans	Effet : rash cutané 1 jour inconnue	1	Vraisemblable	Consommation associée des médicaments aténolol, indapamide, fénofibrate et Eupantol
2014-247	Gold Max Global Product Europe <i>Cinnamomum cassia</i>	H, 29 ans	Effet : insuffisance rénale aiguë 17 jours inconnue	3	Vraisemblable	Transplantation rénale en 2007
2017-188	Physiomance DT2 Thérascience Cannelle (sans précision), extrait (50 mg / cp)	H, 57 ans	Effets : rhabdomyolyse et augmentation des transaminases 10 mois Inconnue	3	Vraisemblable	Consommation associée des compléments alimentaires Physiomance Diméol Q10, Fitolisat Chrysanthéllum, Fitolisat Desmodium, Quantaphylle, Enzytonic, Equilibre candida 2 et 3 et des médicaments Coaprovel, Glucor, Kardegic, Detensiel, paracetamol et Uvedose
2017-277	SomActifs SynActifs Lavande, HE (100 mg / 2 gélules)	F, 75 ans	Effet : nausées 3 heures inconnue	2	Vraisemblable	Consommation associée des médicaments Azilect et Modopar
2018-079	Phytosun arômes Ampoules Tonus Omega Pharma <i>Cinnamomum verum</i> , HE (20%)	F, 65 ans	Effet : douleurs abdominales 3 jours 1 ampoule/j	1	Vraisemblable	Consommation associée des médicaments Séroplex, ésoméprazole et Levothyrox.
2018-723	LAPHT 086 respiration aisée Phytofrance Lavande (sans précision), extrait	F, 52 ans	Effet : vomissement Immédiatement 26 gouttes	1	Vraisemblable	

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

Numéro NV	Produit Fabricant Plante riche en coumarine (dose)	Sexe et âge consommateur	Effet(s) indésirables Délai d'apparition Dose ingérée par jour	Sévérité ¹²	Imputabilité intrinsèque ¹³	Commentaires
2019-016	Aromasantis BTG Santis Lab <i>Lavandula latifolia</i> , HE	H, 18 ans	Effets : céphalée, difficulté de concentration, somnolence 20 minutes 3/j	1	Vraisemblable	
2019-022	Oléocaps 2 Pranarôm <i>Cinnamomum verum</i> , HE	F, 38 ans	Effet : cytolysé hépatique 14 jours 2/j	2	Vraisemblable	Consommation associée des compléments alimentaires Curcuméga et Ristabil
2013-140	Tisane Detox Yogi tea <i>Cinnamomum cassia</i> (17 %)	F, 73 ans	Effet : aggravation d'une cirrhose biliaire et d'un ictère 5 mois environ 1 tisane par jour	3	Possible	Consommation associée des médicaments Questran, propranolol, Utrogestan et Oestrodose
2013-159	Ergyveine Nutergia <i>Melilotus officinalis</i> (440 mg / 20 mL)	F, 59 ans	Effet : réaction allergique avec rougeur et œdème facial 30 minutes	1	Possible	Consommation associée des médicaments Symbicort, Sérétide et Ventoline
2014-387	Physiomance action diète 4 Thérascience Cannelle (sans précision), extrait (50 mg / cp)	F, 62 ans	Effet : syndrome hypomaniaque 2 mois environ ½ cp/j pendant 1mois et demi puis 1 cp/j pendant 1 mois	2	Possible	Consommation associée des médicaments Seroplex et Librax
2016-007	PLZR+ Abo Factory Cannelle (sans précision), extrait (10 mg / gélule)	H, 21 ans	Effet : arrêt cardiocirculatoire 14 jours 2/j	3	Possible	
2017-129	Phytaroma G.A.E Naturactive <i>Cinnamomum verum</i> , HE (4,3 mg / 1 capsule) Lavande, HE (4,3 mg / 1 capsule)	F, 55 ans	Effet : bronchospasme 1 jour inconnue	2	Possible	

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

Numéro NV	Produit Fabricant Plante riche en coumarine (dose)	Sexe et âge consommateur	Effet(s) indésirables Délai d'apparition Dose ingérée par jour	Sévérité ¹²	Imputabilité intrinsèque ¹³	Commentaires
2017-159	Régénérateur du sommeil Nutrigénie <i>Lavandula angustifolia</i>	F, 72 ans	Effet : hypertension artérielle 1 jour 2 cp/j	3	Possible	Consommation associée du médicament Nisis
2017-200	On Guard Beadlet Protective Blend doTERRA Cannelle, HE	F, 60 ans	Effets : érythème facial et thoracique maculopapuleux prurigineux et œdème facial et cervical 10 heures 1 bille	2	Possible	Consommation associée des médicaments Skénan, ondansétron, Emend, Pimpéran et Nordaz
2017-289	Phytaroma G.A.E Naturactive <i>Cinnamomum verum</i> , HE (4,3 mg / 1 capsule) Lavande, HE (4,3 mg / 1 capsule)	H, 55 ans	Effets : paleur, crise hypertensive, palpitations Quelques heures 2 capsules	3	Possible	Consommation associée des médicaments clopidogrel, Coaprovel et rosuvastatine
2015-113	Phytaroma G.A.E Naturactive <i>Cinnamomum verum</i> , HE (4,3 mg / 1 capsule) Lavande, HE (4,23 mg / 1 capsule)	F, 41 ans	Effet : fausse couche 2 heures 2 capsules	3	Douteux	
2017-009	Colonpure Swiss edilab Cannelle, HE (2 mg / 4 gélules)	F, 42 ans	Effet : hépatite 15 jours Inconnu	1	Douteux	
2018-023	Lipocyte NHCO nutrition <i>Melilotus officinalis</i> , fleur (20 mg / 20 mL)	F, 50 ans	Effet : augmentation des transaminases 6 mois environ	2	Douteux	Consommation associée des compléments alimentaires CelluStepper gélules matin et capsules soir, Drain'Detox et Permaflora et des médicaments ésoméprazole, Fluoxétine, Amitriptyline, Météospasmyl, Uvedose, Oestrodose, alprazolam, cromoglycate,

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

Numéro NV	Produit Fabricant Plante riche en coumarine (dose)	Sexe et âge consommateur	Effet(s) indésirables Délaï d'apparition Dose ingérée par jour	Sévérité ¹²	Imputabilité intrinsèque ¹³	Commentaires
						paracétamol, Tiorfan, Ciclopirox, Mycoster et Telfast
2018-054	Phytaroma G.A.E Naturactive <i>Cinnamomum verum</i> , HE (4,3 mg / 1 capsule) Lavande, HE (4,3 mg / 1 capsule)	F, 70 ans	Effets : fièvre (39°C), frissons Quelques heures 3 capsules deux fois par jour inconnue	1	Douteux	
2018-260	Aromaforce Solution défenses naturelles Pranarôm Lavandin, HE (0, 156 g / 6 gouttes)	F, 49 ans	Effets : douleurs à l'estomac et au niveau du foie, asthénie, mycose linguale 6 jours	1	Douteux	Consommation associée des médicaments amoxicilline, prednisolone, Euphon, Humex spray et paracétamol
2018-653	Urisanol Flash Naturactive <i>Cinnamomum verum</i> , HE (8,6 mg/ 2 capsules) Lavande, HE (8,6 mg/ 2 capsules)	F, 62 ans	Effets : caillots de sang dans ses urines. 6 heures 2 prises	2	Douteux	
2019-053	Complexe M+ phase 2 Phytalliance Cannelle (sans précision), HE	F, 34 ans	Effet : cytolysé hépatique, rhabdomyolyse 18 jours 23 gouttes, 2 fois/j	3	Douteux	Consommation associée du complément alimentaire Complexe CLA

3.3.2. Cas issus de la toxicovigilance (en France)

Entre janvier 2006 et février 2020, 66 signalements liés à la consommation de compléments alimentaires par voie orale contenant de la coumarine ont été enregistrés dans la base nationale des cas d'intoxication du système d'information des centres antipoison. Parmi ces signalements, 52 concernaient des huiles essentielles (principalement sous forme pure ou en capsule), dont 19 huiles essentielles de lavandin, 14 huiles essentielles de lavande et 19 huiles essentielles de cannelle.

Près de 40 % des symptômes rapportés sont des troubles digestifs tels que des douleurs abdominales, des vomissements et des diarrhées ; 18 % des symptômes concernent la sphère oto-rhino-laryngée, avec en grande majorité des douleurs ou une irritation oropharyngées ; 13 % de symptômes généraux tels que des céphalées ou des vertiges et 11 % de troubles neurologiques tels que la somnolence ou la perte de connaissance. De façon plus sporadique sont rapportés des effets indésirables tels que la toux, une douleur respiratoire ou une tachycardie. Ces effets indésirables n'ont pas fait l'objet d'une analyse d'imputabilité selon la méthode de la nutrivigilance (Anses 2019).

3.3.3. Cas issus d'autres dispositifs de vigilance

- **Au Canada**

Des données ont été recherchées sur Canada Vigilance sur la période du 1^{er} janvier 1965 au 31 décembre 2018. Aucun signalement n'a été trouvé avec le mot clef « coumarine ». Avec les mots clefs « *Cinnamomum verum*, *Cinnamomum cassia* et *Cinnamomum aromaticum* », 114 signalements ont été trouvés. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont d'ordre allergodermatologique (œdème pharyngé, urticaire, prurit), hépato-gastroentérologique (diarrhée, vomissement) ou correspondent à des symptômes généraux (céphalée, malaise). Avec les mots clefs « *Lavandula angustifolia* et *Lavandula* spp. », 19 signalements ont été recensés, mais seulement 7 concernaient une exposition par voie orale. Les effets indésirables déclarés étaient notamment une diarrhée, des douleurs abdominales, une anxiété et un rash cutané. Avec le mot clef « *Melilotus* », seul 2 signalements ont été trouvés. Il s'agit d'un cas d'hypoesthésie et d'un cas d'hypertension et d'hypokinésie fœtale. Aucun cas n'a été signalé avec les autres plantes autorisées en France et contenant de la coumarine.

- **Aux États-Unis**

Sur le FDA Adverse Events Reporting System (FAERS), 24 signalements ont été trouvés avec le mot clef « coumarin ». Les effets indésirables rapportés sont en majorité d'ordre hématologique (hémorragie, anémie, augmentation de l'INR), pneumologique et hépatique (hépatite). Avec les mots clefs « *Cinnamomum verum*, Cinnamon et Cinnamon oil », 41 signalements ont été recensés. Aucun signalement n'a été trouvé avec le mot clé « Cassia ». Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont d'ordre métabolique (perturbation de la glycémie) et neurologique (troubles cognitifs). Avec le mot clef « *Melilotus officinalis* », 6 signalements ont été enregistrés. Les effets indésirables rapportés sont un cas d'hépatite, un cas de rhabdomyolyse, un cas de purpura, un cas de pancréatite, un cas d'asthénie et un cas d'angine de poitrine.

- **En Australie**

Après plus d'un an d'utilisation d'un médicament contenant de la coumarine, utilisée notamment pour le traitement des lymphœdèmes en 1993, les autorités australiennes ont recensé 10 cas d'effets indésirables dont 6 concernaient un ictère, avec un cas d'hépatite fulminante chez une femme de 49 ans pour lequel la dose administrée était de l'ordre de 400 mg/j pendant 1 à 4 mois.

Aucun autre cas n'a été signalé chez les autres patients traités après l'arrêt d'administration du produit (WHO 1995).

L'ensemble des cas recueillis à l'étranger impliquent de nombreuses autres molécules, des interactions à l'origine des effets indésirables signalés ne peuvent donc pas être exclues. Par manque d'information, la méthode d'imputabilité de la nutrivigilance (Anses 2019) n'a pas été mise en œuvre pour ces cas.

3.3.4. Cas issus de la pharmacovigilance (en France)

L'Anses a sollicité l'ANSM en février 2019 afin d'obtenir des informations sur les effets indésirables susceptibles d'être liés à la consommation de médicaments contenant de la coumarine. Deux spécialités pharmaceutiques commercialisées contenant de la coumarine ont été identifiées :

- Esberiven Fort¹⁴ : 250 mg de rutoside et 30 mg d'extrait aqueux sec de mélilot titré à 5 mg de coumarine par comprimé.
- Sédopal¹⁵ : 120 mg de poudre de sommités fleuries de mélilot, 120 mg de poudre de sommités fleuries d'Aubépine et 120 mg de poudre de parties aériennes d'Eschscholtzia¹⁶.

Parmi les 173 signalements impliquant Esberiven Fort[®] enregistrés en pharmacovigilance, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont d'ordre dermatologique (rash cutané), hématologique (purpura, hématome) et hépatique (hépatite). La Haute Autorité de santé (HAS) a jugé que le service médical rendu de cette spécialité était insuffisant pour justifier sa prise en charge (HAS 2006).

Aucun signalement n'a été enregistré pour le Sédopal[®].

Le Lysedem[®], spécialité contenant 15 mg de coumarine synthétique par comprimé, était commercialisé en France dans les années 1980/90 et indiqué dans les cas de lymphœdème avec une posologie équivalente à 90 mg/jour de coumarine mais aussi avec des posologies nettement supérieures. Les résultats préliminaires d'une enquête nationale française réalisée en 1995 ont montré que 33 cas validés d'effets indésirables hépatiques avaient été déclarés au système de pharmacovigilance¹⁷ ou au fabricant. Une hépatite cytolytique était signalée dans 85 % des cas rapportés et un ictère observé dans 13 cas. Trois cas d'insuffisance hépatique majeure avaient été observés, deux cas mortels et le troisième cas nécessitant une greffe hépatique. L'incidence des réactions hépatiques graves a été estimée à deux cas pour 10 000 par an. Ainsi qu'évoqué précédemment, à la suite des cas d'hépatotoxicité graves observés, toutes les spécialités contenant de la coumarine furent retirées du marché en Europe et au Canada au cours des années 1990 et le Lysedem[®] en particulier fut retiré du marché français en 1997 (Marshall *et al.* 1994, Andrzejak *et al.* 1998, Koch *et al.* 1997).

¹⁴ Esberiven Fort est utilisé dans le traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primodécubitus) et le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire

¹⁵ Sédopal est utilisé dans le traitement symptomatique de la nervosité, notamment en cas de troubles légers du sommeil.

¹⁶ Eschscholtzia : Pavot de Californie ou pavot d'Amérique.

¹⁷ Agence du Médicament, Rapid Alert - Pharmacovigilance, 29 novembre et 23 décembre 1996.

3.3.5. Les interactions médicamenteuses liées à la coumarine

Contrairement aux interactions bien connues des dérivés coumariniques d'origine synthétique utilisés en tant que médicaments anticoagulants oraux (ex : acénocoumarol, warfarine), aucune donnée bibliographique n'indique l'existence d'interactions entre la coumarine, ou des plantes contenant uniquement de la coumarine, et des médicaments (Baxter, Driver, et Williamson 2013).

Toutefois, certains auteurs recommandent d'éviter la prise orale d'huiles essentielles riches en coumarine conjointement avec des antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), en raison de risques d'effets indésirables : variations de la pression artérielle, tremblements, confusion mentale (Tisserand et Young 2014).

3.4. Estimation de l'exposition à la coumarine par l'alimentation

A partir des données de consommation, de poids corporels individuels, de compositions des aliments disponibles, des teneurs maximales en coumarine autorisées dans certains aliments, l'exposition du consommateur peut être estimée puis comparée à la valeur toxicologique de référence afin d'évaluer les risques sanitaires (aigu et chronique) liés à la présence de coumarine dans les produits alimentaires, les épices ou les compléments alimentaires. L'estimation de l'exposition concerne « la coumarine », et non les dérivés coumariniques, souvent appelées « les coumarines » dans la littérature.

L'Unité méthodologie et études (UME) a été sollicitée pour estimer l'exposition à la coumarine de la population vivant en France, à partir des données de l'étude Inca 3 (AST n°2019-ASTDER-32). Le rapport complet incluant l'exposé détaillé de la méthode est présenté en annexe 4.

3.4.1. Calcul des expositions individuelles à la coumarine

Pour calculer les expositions, les teneurs en coumarine ont été affectées aux différents aliments ou ingrédients susceptibles d'en contenir. Pour cela, les teneurs réglementaires de coumarine pour les catégories d'aliments et les teneurs maximales moyennes dans les plantes décrites dans la littérature (Rychlik 2008, Fotland *et al.* 2012, Wang *et al.* 2013, Tisserand et Young 2014, Bruneton 2016) ont été utilisées (tableau 9).

Tableau 9. Teneurs en coumarine des aliments et ingrédients pouvant en contenir, selon leur nature ou leur catégorie réglementaire

	Catégorie d'aliments / Ingrédients	Teneur en coumarine dans les produits (mg/g)
Catégories réglementaires	Produits de boulangerie traditionnels et/ou saisonniers dont l'étiquetage indique qu'ils contiennent de la cannelle*	0,05
	Céréales pour petit déjeuner, y compris les mueslis	0,02
	Produits de boulangerie fine, excepté les produits de boulangerie traditionnels et/ou saisonniers, dont l'étiquetage indique qu'ils contiennent de la cannelle*	0,015
	Desserts	0,005

	Catégorie d'aliments / Ingrédients	Teneur en coumarine dans les produits (mg/g)
Plantes contenant de la coumarine recensées dans la base Inca 3 ou Oqali	Cannelle	3
	Fève de Tonka	30
	Arôme naturel de lavande	1
	Huile essentielle de lavande	1,5
	Câpres	1
	Fenugrec	0,004
Thé et infusions	Thé/Infusion à la cannelle	0,001

** Pour les catégories réglementaires, les teneurs réglementaires n'ont été appliquées que dans le cas où l'acte de consommation a été identifié comme un produit industriel contenant de la coumarine. Dans le cas contraire, la teneur calculée à partir du pourcentage d'ingrédient dans le produit et de sa teneur en coumarine a été prise en compte.*

L'estimation des expositions à la coumarine a été définie selon deux scénarios :

- Scénario 1 : « Approche réglementaire » : Les aliments ou recettes correspondant à une catégorie réglementaire contiennent la teneur maximale en coumarine définie par le règlement. Les autres aliments ou recettes contiennent une teneur en coumarine proportionnelle à la quantité des ingrédients en contenant.
- Scénario 2 : « Approche réaliste » : Tous les aliments ou recettes contiennent une teneur en coumarine proportionnelle à la quantité des ingrédients en contenant, indépendamment de leur appartenance à une catégorie réglementaire.

Pour chaque scénario, l'exposition à la coumarine a été estimée séparément chez les enfants (0-17 ans) et les adultes (18-79 ans).

Dans le cadre de cette évaluation des risques, l'exposition à la coumarine a été comparée à la DJT de la coumarine pour l'estimation du risque chronique et à trois fois la valeur de la DJT pour l'estimation du risque aigu comme évalué par l'Efsa (2008). L'estimation des taux de dépassement de ces seuils a été réalisée pour chaque scénario et pour chaque population.

3.4.2. Identification des aliments contributeurs

Pour chaque scénario, les principaux aliments contributeurs ont été identifiés en utilisant la nomenclature de l'étude Inca 3 en quarante-quatre groupes. La contribution moyenne de chaque groupe d'aliment à l'exposition totale a ainsi été estimée.

3.4.3. Résultats de l'identification des aliments, recettes, produits industriels consommés, contenant de la coumarine

Les actes de consommation impliquant des aliments contenant de la coumarine dans l'ensemble de la base Inca 3 sont au nombre de 2788 et répartis comme suit :

- 262 aliments « bruts » ;
- 2135 recettes composées d'au moins un ingrédient contenant de la coumarine ;
- 391 produits industriels composés d'au moins un ingrédient contenant de la coumarine.

En termes de « catégories alimentaires coumarine », les actes de consommation recensés dans Inca 3 se répartissent de la manière suivante :

Catégories alimentaires coumarine		Enfants	Adultes
		Nombre d'actes de consommation	
Catégories réglementaires	1 Produits de boulangerie traditionnels	72	127
	2 Céréales pour petit déjeuner	9	3
	3 Autres produits de boulangerie	28	17
	4 Desserts	37	51
Catégorie de produits riche en cannelle	5 Épices	19	81
	6 Thés et infusions	8	93
Autres catégories	7 Autres produits alimentaires	1246	997
	Total	1419	1369

- **Plantes consommées directement sous forme d'aliments**

Les aliments correspondant aux plantes consommées dans l'étude Inca 3 en tant qu'aliments sont listés dans le rapport en annexe 4. Les plantes peuvent apparaître dans le nom de l'aliment directement ou dans les ingrédients caractéristiques sélectionnés par l'individu pour le décrire. Les plantes trouvées parmi les aliments correspondent à la cannelle (n = 194 citations), à la lavande (n = 37), aux câpres (n = 29), au fenugrec (n = 2) et à la fève de Tonka (n = 1).

- **Plantes consommées sous forme d'ingrédients de denrées alimentaires (base des recettes faites maison et base Oqali)**

Dans la base des recettes et dans la base Oqali, la cannelle, le fenugrec et les câpres ont été identifiés comme utilisés en tant qu'ingrédient. Les recettes intégrant un de ces ingrédients sont retenues et détaillées dans le rapport en annexe 4.

3.4.4. Résultat de l'estimation de l'exposition à la coumarine de la population française (hors CA)

A partir de l'ensemble des données préalablement décrites, l'exposition a été estimée chez les enfants (0-17 ans) et chez les adultes (18-79 ans), selon la méthode de sélection des actes de consommation et les deux scénarios d'exposition (1 et 2). Environ 40 % des adultes et 43 % des enfants sont exposés à la coumarine par leur alimentation (hors complément alimentaire). Le tableau 10 indique les résultats pour la population totale et le tableau 11 chez les seuls exposés aux aliments contributeurs uniquement, correspondant aux individus pour lesquels l'exposition estimée n'est pas nulle.

• **Dans la population totale**

Tableau 10. Description de l'exposition à la coumarine (en mg/kg p.c./j) de la population française totale, estimée à partir des données de consommation de l'étude Inca3, selon deux scénarios d'exposition

	Effectif	Scénario	Moyenne	Médiane	P75	P95
Adultes	2121	1	0,00161	0	0,00015	0,00766
		2	0,00155	0	0,00014	0,00766
Enfants	1993	1	0,00210	0	0,00028	0,00939
		2	0,00191	0	0,00028	0,00684

L'exposition à la coumarine estimée pour la population française selon les données Inca 3 est légèrement supérieure pour le scénario appliquant les teneurs réglementaires aux aliments (scénario 1). Selon ce scénario, elle est en moyenne de $1,6 \cdot 10^{-3}$ mg /kg p.c./j chez les adultes et de $2,1 \cdot 10^{-3}$ mg/kg p.c./j chez les enfants.

Le 95^e centile est de $7,7 \cdot 10^{-3}$ mg/kg p.c./j chez les adultes pour les deux scénarios et de $9,4 \cdot 10^{-3}$ mg/kg p.c./j pour le scénario 1 et $6,8 \cdot 10^{-3}$ mg/kg p.c./j pour le scénario 2 chez les enfants.

• **Chez les seuls exposés**

Tableau 11. Description de l'exposition à la coumarine (en mg/kg p.c./j) des seuls exposés, estimée à partir des données de consommation de l'étude Inca 3, selon deux scénarios d'exposition

	Effectif	Scénario	Moyenne	Médiane	P75	P95
Adultes	861	1	0,00404	0,00026	0,00199	0,01977
		2	0,00388	0,00025	0,00145	0,01977
Enfants	944	1	0,00482	0,00037	0,00128	0,01742
		2	0,00437	0,00036	0,00103	0,01743

Chez les seuls exposés, l'exposition journalière moyenne à la coumarine est de :

- $4 \cdot 10^{-3}$ mg/kg p.c./j chez les adultes ;
- $4,4 \cdot 10^{-3}$ et $4,8 \cdot 10^{-3}$ mg /kg p.c./j chez les enfants.

Le 95^e centile chez les seuls exposés à la coumarine est de 0,02 mg/kg p.c./j chez les adultes et de 0,017 mg/kg p.c./j chez les enfants. Ces estimations sont du même ordre de grandeur que celles observées par Lake (1999).

Dans la population exposée, on peut donc considérer que l'exposition à la coumarine par la consommation alimentaire atteint jusqu'à 20 % de la DJT de 0,1 mg/kg p.c./j.

3.4.5. Résultat de l'estimation des taux de dépassement des seuils fixés pour les risques chroniques et aigus dans la population française

Environ 40 % des adultes et 43 % des enfants sont exposés à la coumarine par leur alimentation (hors complément alimentaire). En revanche, environ 0,2 % des individus atteint le seuil fixé pour le risque chronique ou aigu (tableau 12) quels que soient les scénarios d'exposition.

Tableau 12. Taux d'individus exposés et taux de dépassement des seuils définis pour le risque chronique (DJT) et le risque aigu (3xDJT) au sein de la population française, à partir des données de consommation de l'étude Inca3 et selon deux scénarios

	N	Taux d'individus exposés		Taux de dépassement du seuil « risque chronique » (DJT)		Taux de dépassement du seuil « risque aigu » (3xDJT)	
		Scénario 1	Scénario 2	Scénario 1	Scénario 2	Scénario 1	Scénario 2
Adultes	2121	39,9 % [37,1-42,9]	39,9 % [37,1-42,9]	0,2 % [0,03-0,9] (n=4)	0,2 % [0,03-0,9] (n=4)	0 %	0 %
Enfants	1993	43,6 % [40,4-46,8]	43,6 % [40,4-46,8]	0,2 % [0,04-0,7] (n=3)	0,2 % [0,04-0,7] (n=3)	0,04 % [0,01-0,2] (n=2)	0,04 % [0,01-0,2] (n=2)

3.4.6. Identification des aliments contribuant à l'exposition à la coumarine

Les principaux groupes d'aliments contribuant à plus de 5 % aux apports en coumarine sont par ordre décroissant :

- les condiments, herbes, épices et sauces, à hauteur de 60 % chez les adultes et 35 % chez les enfants ;
- les viennoiseries, pâtisseries, gâteaux et biscuits sucrés, à hauteur de 19 % chez les adultes et jusqu'à 28 % chez les enfants.

Les expositions moyennes et contributions associés à chaque groupe d'aliments sont détaillées dans le rapport en annexe 4.

3.4.7. Caractéristiques des individus exposés ou non à la coumarine

La répartition des individus exposés et non-exposés selon les deux scénarios d'exposition est décrite dans le tableau 13 pour les adultes et dans le ns (*non significatif*) ; *** ($p < 0,001$)

tableau 14 pour les enfants. Les répartitions des populations exposées et non-exposées ont été comparées pour chaque caractéristique (âge, sexe et région) par des tests bivariés de Khi2 de Pearson.

Tableau 13. Caractéristiques des adultes exposés ou non à la coumarine dans la population vivant en France, à partir des données de consommation de l'étude Inca 3 (2014-2015)

Variable	Modalités	n	Pop. exposée	Pop non-exposée	Différence
Age	18-44 ans	783	56,2 % [51,2-61,2]	39,0 % [34,9-43,4]	***
	45-64 ans	827	31,0 % [26,5-35,9]	40,2 % [35,5-45,1]	

Variable	Modalités	n	Pop. exposée	Pop non-exposée	Différence
	65-79 ans	511	12,8 % [10,3-15,6]	20,8 % [18,3-23,5]	
Sexe	Homme	887	47,4 % [43,2-51,6]	49,2 % [45,8-52,7]	ns
	Femme	1234	52,6 % [48,4-56,8]	50,8 % [47,3-54,2]	
Région	Ile-de-France	262	13,6 % [10,6-17,3]	18,3 % [15,0-22,0]	ns
	Nord-Ouest	466	19,1 % [14,0-25,5]	20,3 % [15,4-26,3]	
	Nord-Est	517	31,2 % [25,5-37,5]	25,0 % [20,0-30,7]	
	Sud-Est	473	19,4 % [14,1-26,3]	18,1 % [14,0-23,0]	
	Sud-Ouest	403	16,7 % [12,0-22,7]	18,4 % [13,9-24,1]	

ns (non significatif) ; *** ($p < 0,001$)

Tableau 14. Caractéristiques des enfants exposés ou non à la coumarine dans la population vivant en France, à partir des données de consommation de l'étude Inca 3 (2014-2015)

Variable	Modalités	n	Pop. exposée	Pop non-exposée	Test
Age	0-11 mois	59	1,5 % [0,4-5,4]	7,2 % [5,1-10,3]	**
	1-3 ans	159	13,6 % [9,9-18,4]	18,2 % [14,3-23,0]	
	4-6 ans	345	20,3 % [17,0-24,0]	15,3 % [12,9-18,1]	
	7-10 ans	481	22,8 % [19,3-26,9]	22,4 % [19,2-26,0]	
	11-14 ans	543	26,1 % [21,8-30,9]	20,4 % [17,6-23,5]	
	15-17 ans	406	15,7 % [12,8-19,1]	16,4 % [13,6-19,7]	
Sexe	Garçon	1020	51,6 % [46,8-56,3]	50,8 % [46,3-55,3]	ns
	Fille	973	48,4 %	49,2 %	

Variable	Modalités	n	Pop. exposée	Pop non-exposée	Test
			[43,7-53,2]	[44,7-53,7]	
Région	Ile-de-France	302	17,3 % [12,9-22,7]	17,2 % [14,0-20,9]	ns
	Nord-Ouest	455	19,0 % [14,1-25,0]	20,7 % [15,5-27,3]	
	Nord-Est	516	28,4 % [22,5-35,3]	26,7 % [21,2-33,2]	
	Sud-Est	416	18,5 % [13,2-25,2]	20,5 % [16,0-25,9]	
	Sud-Ouest	304	16,8 % [12,2-22,9]	14,9 % [11,2-19,4]	

ns (non significatif) ; ** (p<0,01)

Les résultats montrent que l'âge est le seul paramètre pour lequel il existe une différence significative d'exposition à la coumarine. Il apparaît notamment dans l'ensemble de la population adulte que la catégorie d'âge la plus exposée est celle des 18 à 44 ans.

3.4.8. Exposition à la coumarine par les compléments alimentaires

Selon l'étude Inca 3, environ 40 % des adultes et 43 % des enfants sont exposés à la coumarine par leur alimentation (hors complément alimentaire). Ces résultats montrent que ce sont les adultes de 18 à 44 ans qui sont les plus exposés. Pour cette population, l'exposition à la coumarine par la consommation alimentaire peut atteindre jusqu'à 20 % de la DJT de 0,1 mg/kg p.c./j.

Afin d'éviter un dépassement de la DJT pour les populations les plus exposées par l'alimentation, l'apport journalier de coumarine dans les compléments alimentaires devrait être inférieur à 80 % de la DJT, soit un apport de coumarine de 4,8 mg/j pour un adulte de 60 kg. Cette dose peut être atteinte à partir d'une consommation journalière de compléments alimentaires apportant environ 1,6 g¹⁸ de cannelle.

Cet apport journalier devrait être plus faible si l'on considère les autres voies d'exposition significatives à la coumarine, notamment par les produits cosmétiques (parfums).

3.4.9. Limites des résultats

Les données issues de l'étude Inca 3 utilisées pour les calculs d'exposition sont les données observées sur trois jours¹⁹ de consommation alimentaire ce qui ne permet pas d'estimer précisément la consommation usuelle, en particulier pour les aliments rarement consommés. De plus, l'estimation de l'exposition se fonde sur un nombre limité d'observations (2788). Il est donc possible qu'elle ne

¹⁸ En se basant sur une teneur de 3 mg de coumarine/g de cannelle (voir tableau 9 page 33).

¹⁹ 3 jours non consécutifs (2 jours de semaine et 1 jour de week-end) répartis sur environ 3 semaines, par la méthode des rappels de 24 heures (R24) pour les individus âgés de 15 à 79 ans et par la méthode des enregistrements de 24h (à l'aide d'un carnet alimentaire) pour les individus âgés de 0 à 14 ans.

reflète pas exactement la consommation usuelle de la population sur une longue période et son niveau d'exposition habituelle. Si la valeur d'exposition moyenne est *a priori* juste, les centiles élevés estimés sur trois jours d'observation seraient surestimés par rapport à ceux qui auraient été estimés sur une longue période d'observation. De la même manière, compte tenu du faible nombre d'actes de consommation, les résultats sur les aliments contributeurs sont également susceptibles d'être très sensibles à certaines quantités très élevées relevées chez certains individus.

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 ou parties de plantes, de même que les usages et les doses autorisés dans les compléments alimentaires, ainsi que les restrictions et avertissements encadrant leur utilisation, ne sont pas harmonisés au niveau de l'Union européenne. C'est le cas de la substance « coumarine » présente dans plusieurs plantes autorisées dans les compléments alimentaires et pour laquelle il n'existe aucune restriction dans les listes existantes en Italie ou en Belgique et qui est identifiée en France comme substance à surveiller dans l'arrêté du 24 juin 2014^{Erreur ! Signet non défini.}. Le GT spécifie qu'il convient de distinguer « la coumarine » des dérivés coumariniques souvent appelées « les coumarines » dans la littérature.

Le GT et le CES soulignent qu'il existe une réglementation européenne définissant des teneurs maximales de coumarine dans certains produits alimentaires (notamment les produits de boulangerie), lorsqu'elle est naturellement présente dans un ingrédient. De plus, l'Efsa a fixé et confirmé une dose journalière tolérable (DJT) de 0,1 mg/kg p.c./j pour la coumarine. En l'absence de réglementation spécifique, cette dose journalière devrait servir à fixer les teneurs et la posologie maximale des compléments alimentaires qui en contiennent.

Les résultats de l'estimation de l'exposition alimentaire à la coumarine selon les données de l'étude Inca 3, montrent que les condiments, herbes, épices et sauces, ainsi que les viennoiseries, pâtisseries, gâteaux et biscuits sucrés sont les principaux contributeurs à la consommation de coumarine. Environ 40 % des adultes et 43 % des enfants sont exposés à la coumarine par leur alimentation (hors complément alimentaire). On note cependant qu'une faible partie de la population française étudiée (environ 0,2 %) dépasse la DJT.

Le GT et le CES estiment que le risque de dépassement de la DJT de la coumarine existe pour les consommateurs de compléments alimentaires contenant de la cannelle ou d'autres plantes contenant de la coumarine, compte tenu des teneurs élevées en coumarine dans ces plantes et dans leurs huiles essentielles. Le risque de dépassement de la DJT de la coumarine est d'autant plus important que les produits sont issus de plantes particulièrement riches en coumarine, comme la cannelle de Chine (*Cinnamomum cassia* (Nees & T.Nees) J.Presl), très couramment utilisée dans les compléments alimentaires.

Le GT et le CES soulignent que les déclarations d'effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la coumarine, concernent majoritairement des produits contenant des huiles essentielles (60 % des cas ayant fait l'objet d'une analyse d'imputabilité).

En conséquence, le GT « Plantes » et le CES « Nutrition humaine » concluent qu'il apparaît nécessaire :

- que l'identité botanique précise de la plante contenant de la coumarine, notamment pour la cannelle, ainsi que la partie de plante utilisée, soient bien définies dans la composition des produits ;
- que la teneur en coumarine dans le produit soit précisée ;
- qu'une attention particulière soit portée sur les conditions d'utilisation (doses et fréquence) des compléments alimentaires, notamment dans le cas des huiles essentielles pouvant contenir de la coumarine.

De plus, considérant que le 95^e centile chez les personnes (adultes et enfants) exposées à la coumarine par la consommation alimentaire est de 0,02 mg/kg p.c./j., le GT le CES recommandent que l'apport quotidien de coumarine par la consommation de compléments alimentaires ne dépasse pas 80 % de la DJT de 0,1 mg/kg p.c./j, soit 0,08 mg/kg p.c./j, correspondant à un apport de coumarine de 4,8 mg/j pour un adulte de 60 kg.

Il conviendrait cependant de tenir compte des autres voies d'exposition significatives à la coumarine, notamment par les produits cosmétiques. L'évaluation de l'exposition à la coumarine spécifique à ces produits devrait être réalisée et permettre ainsi de préciser la part maximale acceptable de l'exposition par la consommation des compléments alimentaires.

Afin de protéger les populations à risque, le GT « Plantes » et le CES « Nutrition humaine » estiment que les aliments riches en cannelle ou les compléments alimentaires contenant de la coumarine ne devraient pas être consommés par les personnes avec des antécédents de maladie du foie.

Le GT « Plantes » et le CES « Nutrition humaine » rappellent que la coumarine et les plantes en contenant ne sont pas présentes dans la liste des substances ou denrées pour lesquelles des allégations de santé sont autorisées dans le règlement (UE) n°432/2012 de la Commission européenne.

5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Anses s'est autosaisie pour évaluer le risque d'hépatotoxicité lié à la teneur en coumarine de certaines plantes pouvant être consommées dans les compléments alimentaires, régis par un cadre réglementaire spécifique, ou dans d'autres denrées alimentaire.

L'Agence a sollicité pour cette expertise le groupe de travail « Plantes » qui a contribué à l'élaboration de conclusions et recommandations validées par le comité d'experts spécialisé « Nutrition humaine ».

L'Anses endosse les conclusions et recommandations élaborées par ces collectifs d'experts.

L'Anses souligne que la toxicité hépatique de la coumarine à de fortes doses (> 25 mg/jour chez l'Homme) est confirmée par les données toxicologiques disponibles.

L'Efsa a fixé en 2004 et confirmé en 2008 une dose journalière tolérable (DJT) de 0,1 mg/kg p.c./j par voie orale pour la coumarine, valeur retenue par l'Agence dans le cadre de cette expertise.

L'Anses souligne qu'il existe un risque de dépassement, pour de forts consommateurs de compléments alimentaires contenant de la coumarine, de la DJT fixée par l'Efsa. Ce risque est d'autant plus élevé pour les produits contenant des plantes riches en coumarine, comme la cannelle de Chine (*Cinnamomum cassia*).

En considérant uniquement les données d'exposition alimentaire (hors compléments alimentaires), et afin de respecter la DJT, l'Agence recommande que l'apport de coumarine par la consommation de compléments alimentaires soit inférieur à 4,8 mg de coumarine par jour, pour une personne de 60 kg. En l'absence de réglementation spécifique pour les autres produits, cette dose journalière maximale devrait s'appliquer aux compléments alimentaires qui contiennent de la coumarine. Néanmoins, cette valeur ne tient pas compte des autres voies d'exposition à la coumarine, notamment par les produits cosmétiques, les parfums d'intérieur et les produits ménagers.

Dans ce contexte, une évaluation du risque lié à la présence de coumarine dans ces nombreux produits, et intégrant toutes les voies d'exposition (inhalation, cutanée et orale) pourrait être envisagée.

Afin de garantir la sécurité des consommateurs, l'Anses recommande que les informations concernant l'identité botanique de la plante ainsi que la teneur en coumarine soient précisément définies dans la composition des produits.

L'Anses recommande qu'une vigilance accrue soit portée sur l'utilisation des huiles essentielles de cannelles dans des produits destinés à l'alimentation et aux compléments alimentaires : en effet, ils sont à l'origine de la majorité des effets indésirables liés à la consommation de produits contenant de la coumarine recensée par le dispositif de Nutrivigilance.

Enfin, afin de protéger les populations à risque, l'Anses déconseille aux personnes avec des antécédents de maladie du foie ou prenant des médicaments connus comme pouvant entraîner des effets indésirables hépatiques, de consommer des aliments riches en cannelle ou des compléments alimentaires contenant de la coumarine.

D'une manière générale, l'Anses recommande aux consommateurs de demander conseil à un professionnel de santé avant de consommer un complément alimentaire afin d'en évaluer la

pertinence au regard de leur état de santé et de médicaments qui seraient pris de manière concomitante.

Enfin, l'Anses rappelle aux professionnels de santé et aux fabricants 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.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Compléments alimentaires, plantes, préparation de plantes, huiles essentielles, coumarine, cannelle, hépatotoxicité.

Food supplements, plants, plant extracts, essential oils, coumarin, cinnamon, hepatotoxicity.

BIBLIOGRAPHIE

- Abraham, K., M. Pfister, F. Wohrlin, et A. Lampen. 2011. "Relative bioavailability of coumarin from cinnamon and cinnamon-containing foods compared to isolated coumarin: a four-way crossover study in human volunteers." *Mol Nutr Food Res* 55 (4):644-53. doi: 10.1002/mnfr.201000394.
- Abraham, K., F. Wöhrlin, O. Lindtner, G. Heinemeyer, et A. Lampen. 2010. "Toxicology and risk assessment of coumarin: focus on human data." *Mol Nutr Food Res* 54 (2):228-239.
- Acia, Agence canadienne d'inspection des aliments. 2015. "Coumarine dans les mélanges séchés pour boissons, les pains, les mélanges à pâte, les mélanges d'épices, le thé séché, les produits de boulangerie-pâtisserie et les aliments pour petit-déjeuner (2013-2014)." *Études spéciales. Évaluation chimique. Division de la salubrité des aliments. Agence canadienne d'inspection des aliments* (SGDDI no 7258335).
- Acia, Agence canadienne d'inspection des aliments. 2016. "Coumarine dans les aliments contenant de la cannelle et les extraits de vanille. Du 1er avril 2014 au 31 mars 2015." *Bulletin d'enquête sur la salubrité des aliments*.

- AFSSAPS. 2010. "Recommandations relatives à l'évaluation du risque lié à l'utilisation des huiles essentielles dans les produits cosmétiques." Saisine 2008BCT0004.
- Altschuler, J. A., S. J. Casella, T. A. MacKenzie, et K. M. Curtis. 2007. "The effect of cinnamon on A1C among adolescents with type 1 diabetes." *Diabetes Care* 30 (4):813-6. doi: 10.2337/dc06-1871.
- Andréjak, M., M. Gersberg, C. Sgro, G. Decocq, J.-D. Hamel, M. Morin, et V. Gras. 1998. "French pharmacovigilance survey evaluating the hepatic toxicity of coumarin." *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 7 (S1):S45-S50.
- Anses. 2011. "Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la construction d'une méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance." (Saisine 2010-SA-0195).
- Anses. 2019. "Avis de l'Anses relatif à l'actualisation de la méthode d'imputabilité des signalements d'effets indésirables de nutrivigilance." (Saisine 2018-SA-0026).
- Api, A. M., F. Belmonte, D. Belsito, S. Biserta, D. Botelho, M. Bruze, G. A. Burton, Jr., J. Buschmann, M. A. Cancellieri, M. L. Dagli, M. Date, W. Dekant, C. Deodhar, A. D. Fryer, S. Gadhia, L. Jones, K. Joshi, A. Lapczynski, M. Lavelle, D. C. Liebler, M. Na, D. O'Brien, A. Patel, T. M. Penning, G. Ritacco, F. Rodriguez-Roperro, J. Romine, N. Sadekar, D. Salvito, T. W. Schultz, I. G. Sipes, G. Sullivan, Y. Thakkar, Y. Tokura, et S. Tsang. 2019. "RIFM fragrance ingredient safety assessment, coumarin, CAS Registry Number 91-64-5." *Food Chem Toxicol* 130 Suppl 1:110522. doi: 10.1016/j.fct.2019.05.030.
- Api, AM. 2001. "Lack of effect of coumarin on the formation of micronuclei in an in vivo mouse micronucleus assay." *Food Chemical Toxicol* 39 (8):837-841.
- Archer, Alan W. 1988. "Determination of cinnamaldehyde, coumarin and cinnamyl alcohol in cinnamon and cassia by high-performance liquid chromatography." *J Chromatogr A* 447:272-276.
- Baxter, K., S. Driver, et E. Williamson. 2013. *Stockley's herbal medicines interactions*. Traduit par. Edité : Pharmaceutical Press.
- Bergmann, K von. 1999. "Sachverständigengutachten zur Beurteilung von Cumarin in Arzneimitteln in Bezug auf lebertoxische Wirkung beim Menschen, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. 1999." *Original report written in German available from the BfArM, Bonn*.
- BfR. 2006. "Consumers, who eat a lot of cinnamon, currently have an overly high exposure to coumarin." *BfR Health Assessment N°*. 043/2006.
- BfR. 2007. "BfR proposes maximum levels for coumarin in food." *BfR Opinion No. 048/2007, 9 March 2007* No. 048/2007.
- Blahova, J., et Z. Svobodova. 2012. "Assessment of coumarin levels in ground cinnamon available in the Czech retail market." *Sci World J* 2012:263851. doi: 10.1100/2012/263851.
- Born, S. L., A. M. Api, R. A. Ford, F. R. Lefever, et D. R. Hawkins. 2003. "Comparative metabolism and kinetics of coumarin in mice and rats." *Food Chem Toxicol* 41 (2):247-58. doi: 10.1016/s0278-6915(02)00227-2.
- Born, S. L., D. Caudill, K. L. Fliter, et M. P. Purdon. 2002. "Identification of the cytochromes P450 that catalyze coumarin 3,4-epoxidation and 3-hydroxylation." *Drug Metab Dispos* 30 (5):483-7. doi: 10.1124/dmd.30.5.483.
- Born, S. L., D. Caudill, B. J. Smith, et L. D. Lehman-McKeeman. 2000. "In vitro kinetics of coumarin 3, 4-epoxidation: application to species differences in toxicity and carcinogenicity." *Toxicol Sci* 58 (1):23-31.
- Bruneton, J. 2016. *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants (5e éd.)*. Traduit par. Edité : Lavoisier.
- Burian, M, J Freudenstein, M Tegtmeier, B Naser-Hijazi, HH Zepelin Henneicke-von, et W Legrum. 2003. "Single copy of variant CYP2A6 alleles does not confer susceptibility to liver dysfunction in patients treated with coumarin." *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 41 (4):141-147.

- Carlton, B. D., J.-C. Aubrun, et G. S. Simon. 1996. "Effects of coumarin following perinatal and chronic exposure in Sprague-Dawley rats and CD-1 mice." *Toxicol Sci* 30 (1):145-151.
- Chan, J., T. Oshiro, S. Thomas, A. Higa, S. Black, A. Todorovic, F. Elbarbry, et J. P. Harrelson. 2016. "Inactivation of CYP2A6 by the dietary phenylpropanoid trans-cinnamic aldehyde (cinnamaldehyde) and estimation of interactions with nicotine and letrozole." *Drug Metab Dispos* 44 (4):534-43. doi: 10.1124/dmd.115.067942.
- Cohen, A. J. 1979. "Critical review of the toxicology of coumarin with special reference to interspecies differences in metabolism and hepatotoxic response and their significance to man." *Food Cosmet Toxicol* 17 (3):277-89. doi: 10.1016/0015-6264(79)90289-x.
- Cox, D., R. O'kenedy, et R. D. Thornes. 1989. "The rarity of liver toxicity in patients treated with coumarin (1, 2-benzopyrone)." *Human toxicology* 8 (6):501-506.
- DGCCRF. 2018. "Contrôle de la qualité des épices." *economie.gouv.fr*.
- DGCCRF. 2019a. "Liste des plantes dont les huiles essentielles sont considérées comme traditionnelles." *economie.gouv.fr*.
- DGCCRF. 2019b. "Liste des plantes pouvant être employées dans les compléments alimentaires." *economie.gouv.fr*.
- DGCCRF. 2020. "Contrôle des allégations nutritionnelles et de santé sur les sites internet de compléments alimentaires."
- Edwards, A. J., R. J. Price, A. B. Renwick, et B. G. Lake. 2000. "Lack of effect of coumarin on unscheduled DNA synthesis in the in vivo rat hepatocyte DNA repair assay." *Food Chem Toxicol* 38 (5):403-409.
- Efsa. 2004. "Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Coumarin." *EFSA Journal* 2 (12):104.
- Efsa. 2008. "Coumarin in flavourings and other food ingredients with flavouring properties-Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC)." *EFSA Journal* 6 (10):793.
- Egan, D., R. O'kenedy, E. Moran, D. Cox, E. Prosser, et R. Douglas Thornes. 1990. "The pharmacology, metabolism, analysis, and applications of coumarin and coumarin-related compounds." *Drug Metab Rev* 22 (5):503-529.
- Ehlers, D., M. Pfister, W. R. Bork, et P. Toffel-Nadolny. 1995. "HPLC analysis of tonka bean extracts." *Z Lebensm Unters Forsch* 201 (3):278-82. doi: 10.1007/bf01193004.
- EMA, European Medicines agency, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). 2012. "Community herbal monograph on *Aesculus hippocastanum* L., cortex." *EMA/HMPC/354156/2011*.
- EMA, European Medicines agency, Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). 2017. "Assessment report on *Melilotus officinalis* (L.) Lam., herba." *EMA/HMPC/44165/2016* *EMA/HMPC/44165/2016*.
- Endell, W., et G. Seidel. 1978. "Coumarin toxicity in different strains of mice." *Agents Actions* 8 (3):299-302. doi: 10.1007/bf01966619.
- FAO/WHO. 1985. "Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Codex Alimentarius Commission."
- Felter, S. P., J. D. Vassallo, B. D. Carlton, et G. P. Daston. 2006. "A safety assessment of coumarin taking into account species-specificity of toxicokinetics." *Food Chem Toxicol* 44 (4):462-475.
- Fernandez-Salguero, P., S. M. Hoffman, S. Cholerton, H. Mohrenweiser, H. Raunio, A. Rautio, O. Pelkonen, J. D. Huang, W. E. Evans, J. R. Idle, et et al. 1995. "A genetic polymorphism in coumarin 7-hydroxylation: sequence of the human CYP2A genes and identification of variant CYP2A6 alleles." *Am J Hum Genet* 57 (3):651-60.
- Fort, D. J., E. L. Stover, T. Propst, M. A. Hull, et J. A. Bantle. 1998. "Evaluation of the developmental toxicities of coumarin, 4-hydroxycoumarin, and 7-hydroxycoumarin using FETAX." *Drug Chem Toxicol* 21 (1):15-26. doi: 10.3109/01480549809017847.
- Fotland, T. Ø., J. E. Paulsen, T. Sanner, J. Alexander, et T. Husøy. 2012. "Risk assessment of coumarin using the bench mark dose (BMD) approach: Children in Norway which regularly

- eat oatmeal porridge with cinnamon may exceed the TDI for coumarin with several folds." *Food Chem Toxicol* 50 (3-4):903-912.
- Grote, W., et I. Weinmann. 1973. "[Examination of the active substances coumarin and rutin in a teratogenic trial with rabbits]." *Arzneimittelforschung* 23 (9):1319-20.
- Hadidi, H., Y. Irshaid, C. B. Vagbo, A. Brunsvik, S. Cholerton, K. Zahlsten, et J. R. Idle. 1998. "Variability of coumarin 7- and 3-hydroxylation in a Jordanian population is suggestive of a functional polymorphism in cytochrome P450 CYP2A6." *Eur J Clin Pharmacol* 54 (5):437-41. doi: 10.1007/s002280050489.
- Hadidi, H., K. Zahlsten, J. R. Idle, et S. Cholerton. 1997. "A single amino acid substitution (Leu160His) in cytochrome P450 CYP2A6 causes switching from 7-hydroxylation to 3-hydroxylation of coumarin." *Food Chem Toxicol* 35 (9):903-7. doi: 10.1016/s0278-6915(97)00066-5.
- Hagan, E.C., W.H. Hansen, O.G. G. Fitzhugh, P. M. Jenner, W. I. Jones, J. M. Taylor, E. L. Long, A. A. Nelson, et J. B. Brouwer. 1967. "Food flavourings and compounds of related structure. II. Subacute and chronic toxicity." *Food Cosmet Toxicol* 5:141-157.
- HAS, Haute Autorité de Santé. 2006. "Avis de la HAS du 5 juillet 2006. Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 27 mai 2001 (JO du 15 août 2001)." *Commission de la transparence*.
- Haworth, S., T. Lawlor, K. Mortelmans, W. Speck, et E. Zeiger. 1983. "Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals." *Environ Mutagen* 5 Suppl 1:1-142.
- Hazleton, L. W., H. K. Murer, R. Thiessen, Jr., T. W. Tusing, et B. R. Zeitlin. 1956. "Toxicity of coumarin." *J Pharmacol Exp Ther* 118 (3):348-58.
- He, Z.-D., C.-F. Qiao, Q.-B. Han, C.-L. Cheng, H.-X. Xu, R.-W. Jiang, P. P.-H. But, et P.-C. Shaw. 2005. "Authentication and quantitative analysis on the chemical profile of cassia bark (cortex cinnamomi) by high-pressure liquid chromatography." *J Agric Food Chem* 53 (7):2424-2428.
- Hosono, H., M. Kumondai, M. Maekawa, H. Yamaguchi, N. Mano, A. Oda, N. Hirasawa, et M. Hiratsuka. 2017. "Functional characterization of 34 CYP2A6 allelic variants by assessment of nicotine C-oxidation and coumarin 7-hydroxylation activities." *Drug Metab Dispos* 45 (3):279-285. doi: 10.1124/dmd.116.073494.
- Hoult, J. R., et M. Paya. 1996. "Pharmacological and biochemical actions of simple coumarins: natural products with therapeutic potential." *Gen Pharmacol* 27 (4):713-22. doi: 10.1016/0306-3623(95)02112-4.
- Hu, M., et N. B. Pillar. 2017. "Strategies for avoiding benzopyrone hepatotoxicity in lymphedema management-The role of pharmacogenetics, metabolic enzyme gene identification, and patient selection." *Lymphat Res Biol* 15 (4):317-323. doi: 10.1089/lrb.2017.0020.
- IARC, International Agency for Research on Cancer. 2000. "IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans." *IARC Library Cataloguing in Publication Data* 77:193-226.
- Ieri, F., P. Pinelli, et A. Romani. 2012. "Simultaneous determination of anthocyanins, coumarins and phenolic acids in fruits, kernels and liqueur of *Prunus mahaleb* L." *Food Chem* 135 (4):2157-2162.
- Iskan, M., H. Rostami, T. Güray, O. Pelkonen, et A. Rautio. 1994. "Interindividual variability of coumarin 7-hydroxylation in a Turkish population." *Eur J Clin Pharmacol* 47 (4):315-318.
- Jenner, P. M., E.C. Hagan, J. M. Taylor, E.L. Cook, et O.G. G. Fitzhugh. 1964. "Food flavourings and compounds of related structure I. Acute oral toxicity." *Food Cosmet Toxicol* 2:327-343.
- Kim, S. H., S. H. Hyun, et S. Y. Choung. 2006. "Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice." *J Ethnopharmacol* 104 (1-2):119-23. doi: 10.1016/j.jep.2005.08.059.
- Koch, S., I. Beurton, S. Bresson-Hadni, B. Monnot, S. Hrusovsky, M.-C. Becker, C. Vanlemmens, J.-P. Carbillet, et J.-P. Miguet. 1997. "Hépatite aiguë cytolytique à la coumarine: Deux cas." *Gastroentérol Clin Biol* 21 (3):223-225.

- Lake, B. G., J. G. Evans, D. F. Lewis, et R. J. Price. 1994. "Comparison of the hepatic effects of coumarin, 3,4-dimethylcoumarin, dihydrocoumarin and 6-methylcoumarin in the rat." *Food Chem Toxicol* 32 (8):743-51. doi: 10.1016/s0278-6915(09)80007-0.
- Lake, B.G. 1999. "Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment." *Food Chem Toxicol* 37 (4):423-453.
- Loprinzi, C. L., J. W. Kugler, J. A. Sloan, T. W. Rooke, S. K. Quella, P. Novotny, R. B. Mowat, J. C. Michalak, P. J. Stella, et R. Levitt. 1999. "Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer." *N Engl J Med* 340 (5):346-350.
- Marshall, M.E., J.L. Mohler, K. Edmonds, B. Williams, K. Butler, M. Ryles, L. Weiss, D. Urban, A. Bueschen, et M. Markiewicz. 1994. "An updated review of the clinical development of coumarin (1, 2-benzopyrone) and 7-hydroxycoumarin." *J Cancer Res Clin Oncol* 120 (1):S39-S42.
- Mohler, J. L., L. G. Gomella, E. D. Crawford, L. M. Glode, C. D. Zippe, W. R. Fair, et M. E. Marshall. 1992. "Phase II evaluation of coumarin (1,2-benzopyrone) in metastatic prostatic carcinoma." *Prostate* 20 (2):123-31. doi: 10.1002/pros.2990200208.
- NTP, National Toxicology Program. 1993. "Toxicology and Carcinogenesis Studies of Coumarin (CAS No.91-64-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies)." *Technical Report No. NTP TR 422* NIH Publ. No. 93-3153 (Research Triangle Park, ND).
- Oscarson, M., R. A. McLellan, H. Gullstén, Q.-Y. Yue, M. A. Lang, M. L. Bernal, B. Sinues, A. Hirvonen, H. Raunio, et O. Pelkonen. 1999. "Characterisation and PCR-based detection of a CYP2A6 gene deletion found at a high frequency in a Chinese population." *FEBS Lett.* 448 (1):105-110.
- Pham, A. Q., H. Kourlas, et D. Q. Pham. 2007. "Cinnamon supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus." *Pharmacotherapy* 27 (4):595-9. doi: 10.1592/phco.27.4.595.
- Ravindran, PN, K Nirmal-Babu, et M Shylaja. 2003. *Cinnamon and cassia: the genus Cinnamomum*. Traduit par. Edité : CRC press.
- Rietjens, I. M.C.M., M. G. Boersma, M. Zaleska, et A. Punt. 2008. "Differences in simulated liver concentrations of toxic coumarin metabolites in rats and different human populations evaluated through physiologically based biokinetic (PBBK) modeling." *Toxicol In Vitro* 22 (8):1890-1901.
- Rychlik, M. 2008. "Quantification of free coumarin and its liberation from glucosylated precursors by stable isotope dilution assays based on liquid chromatography-tandem mass spectrometric detection." *J Agric Food Chem* 56 (3):796-801. doi: 10.1021/jf0728348.
- Safford, B., A. M. Api, C. Barratt, D. Comiskey, E. J. Daly, G. Ellis, C. McNamara, C. O'Mahony, S. Robison, B. Smith, R. Thomas, et S. Tozer. 2015. "Use of an aggregate exposure model to estimate consumer exposure to fragrance ingredients in personal care and cosmetic products." *Regul Toxicol Pharmacol* 72 (3):673-82. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.05.017.
- Salido, S., J. Altarejos, M. Noguerras, A. Sánchez, et P. Luque. 2004. "Chemical composition and seasonal variations of spike lavender oil from Southern Spain." *J Essent Oil Res* 16 (3):206-210.
- San, R.H.C., et H.A. Raabe. 1994. "Unscheduled DNA synthesis in rat primary hepatocytes." *Report submitted by Research Institute for Fragrances materials*.
- San, R.H.C., et V.O. Wagner. 1994. "Salmonella/mammalian-microsome plate incorporation mutagenicity assay (Ames test)." *Report Submitted by Research Institute for Fragrance Materials*.
- SCF, Scientific Committee on Food. 1999. "Opinion on coumarin." *European Commission. Health & Consumer Protection Directorate-General SCF/CS/ADD/FLAV/61* final.
- Schmeck-Lindenau, H.J., B. Naser-Hijazi, E.W. Becker, et H.H. Z. Henneicke-von. 2003. "Safety aspects of a coumarin-troloxerutin combination regarding liver function in a double-blind placebo-controlled study." *Int J Clin Pharmacol Ther* 41 (5):193-199.

- Sproll, C., W. Ruge, C. Andlauer, R. Godelmann, et D. W. Lachenmeier. 2008. "HPLC analysis and safety assessment of coumarin in foods." *Food Chem.* 109 (2):462-469.
- Teuscher, E, R Anton, et A Lobstein. 2002. "Plantes aromatiques : épices, aromates, condiments et leurs huiles essentielles." *Lavoisier, Tech&Doc.*
- Tisserand, R., et R. Young. 2014. "Essential oil safety." *Tisserand R., Young R. (eds) Essential oil safety, 2nd edn. Churchill Livingstone, St. Louis:187-482.*
- Ueyama, Y., T. Arai, et S. Hashimoto. 1991. "Volatile constituents of ethanol extracts of *Hierochloe odorata* L. var. *pubescens* Kryl." *Flavour Frag J* 6 (1):63-68.
- USFDA. 2018. "Code of Federal Regulations Title 21, Volume 3, section 189.130 Coumarin." Volume 3.
- Vanscheidt, W., E. Rabe, B. Naser-Hijazi, A. A. Ramelet, H. Partsch, C. Diehm, U. Schultz-Ehrenburg, F. Spengel, M. Wirsching, V. Gotz, J. Schnitker, et H. H. Henneicke-von Zepelin. 2002. "The efficacy and safety of a coumarin-/troxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency: a double blind placebo-controlled randomised study." *Vasa* 31 (3):185-90. doi: 10.1024/0301-1526.31.3.185.
- Vassallo, J. D., S. M. Hicks, G. P. Daston, et L. D. Lehman-McKeeman. 2004. "Metabolic detoxification determines species differences in coumarin-induced hepatotoxicity." *Toxicol Sci* 80 (2):249-57. doi: 10.1093/toxsci/kfh162.
- VKM, Norwegian Scientific Committee for Food Safety. 2010. "Risk assessment of coumarin intake in the Norwegian population." *VKM Report 2010* : 33.
- Wang, Y. H., B. Avula, N. P. Nanayakkara, J. Zhao, et I. A. Khan. 2013. "Cassia cinnamon as a source of coumarin in cinnamon-flavored food and food supplements in the United States." *J Agric Food Chem* 61 (18):4470-6. doi: 10.1021/jf4005862.
- WHO. 1995. "WHO Drug Information. Coumarin : a strong association with hepatotoxicity." *WHO Drug Information* 9 (3):159.
- Wichtl, M, et R Anton. 2003. "Plantes thérapeutiques. Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique." *Tec et Doc - Lavoisier, Editions médicales internationales.*
- Wittgen, H. G., J. J. van den Heuvel, P. H. van den Broek, S. Siissalo, G. M. Groothuis, I. A. de Graaf, J. B. Koenderink, et F. G. Russel. 2012. "Transport of the coumarin metabolite 7-hydroxycoumarin glucuronide is mediated via multidrug resistance-associated proteins 3 and 4." *Drug Metab Dispos* 40 (6):1076-9. doi: 10.1124/dmd.111.044438.
- Woehrlin, F., H. Fry, K. Abraham, et A. Preiss-Weigert. 2010. "Quantification of flavoring constituents in cinnamon: high variation of coumarin in cassia bark from the German retail market and in authentic samples from Indonesia." *J Agric Food Chem* 58 (19):10568-75. doi: 10.1021/jf102112p.
- Xu, P., S. L. Huang, R. H. Zhu, X. M. Han, et H. H. Zhou. 2002. "Phenotypic polymorphism of CYP2A6 activity in a Chinese population." *Eur J Clin Pharmacol* 58 (5):333-7. doi: 10.1007/s00228-002-0480-3.

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.

GROUPE DE TRAVAIL « PLANTES » (2019-2022)

Président

M. Fabrice NESSLANY – DR (Institut Pasteur de Lille) – Spécialité : toxicologie

Membres

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

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

Mme Hanh DUFAT – MCU (Université Paris-Descartes) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Marion GIRARDOT – MCU (Université de Poitiers) – Spécialité : pharmacognosie

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

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

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

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

Mme Florence SOUARD – MCU (Université de Grenoble Alpes) – Spécialité : pharmacognosie

Mme Dominique-Angèle VUITTON - PU-PH (Université de Bourgogne Franche-Comté) – Spécialité : médecine interne

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

RAPPORTEURS DU GT « PLANTES »

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

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

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

- CES « Nutrition humaine » (2018-2021)

Président

M. François MARIOTTI – PR (AgroParisTech) – Spécialités : métabolisme des protéines, acides aminés, besoins et recommandations nutritionnels, métabolisme postprandial, risque cardio-métabolique.

Membres

M. Frédéric BARREAU – CR (Inserm) – Spécialités : maladies inflammatoire chronique de l'intestin, microbiote, relation hôte-microbe, fonction de barrière de la muqueuse intestinale

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

Mme Catherine BENNETAU-PELISSERO – PR (Bordeaux Sciences Agro) – Spécialités : phytoestrogènes, isoflavones, perturbateurs endocriniens, santé osseuse, compléments alimentaires

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 Marie-Christine BOUTRON-RUAULT – DR (CESP Inserm) – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle et des cancers, appareil digestif

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

Mme Amandine DIVARET-CHAUVEAU – PHU (CHRU de Nancy) – Spécialités : allergologie, épidémiologie, diversification alimentaire, allaitement maternel

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – DR (Inra, Montpellier) – Spécialités : métabolisme des minéraux, stress oxydant

Mme Amandine GAUTIER-STEIN – CR Inra (Inserm Nutrition Diabète et Cerveau) – Spécialités : métabolisme énergétique, neuroendocrinologie, axe intestin-cerveau

M. Jacques GROBER – MCU (AgroSup Dijon) – Spécialités : nutrition, lipides, métabolisme des lipoprotéines

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (Inra, UMR Inserm U1153 / Inra U1125 / Cnam / Université Paris 13) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, durabilité alimentaire

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

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

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – MCU (Université Côte d'Azur, UMR/INSERM 1065) – Spécialités : nutrition et activité physique, stress oxydant, immunométabolisme

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. Youssef EL OUADRHIRI – Chargé de projet évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques

La coordination scientifique du projet a été assurée sous la direction de Mme Irène MARGARITIS – PU détachée (Université Nice Sophia-Antipolis), Chef d'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition et de M. Aymeric DOPTER – Adjoint au chef d'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques

Contribution scientifique

M. Youssef EL OUADRHIRI – Chargé de projet évaluation des risques liés à la nutrition – Direction de l'évaluation des risques

Mme Carine DUBUISSON - Adjointe au chef d'unité – Unité Méthodes et Etudes – Direction de l'évaluation des risques

Mme Aurore COUDRAY - Chargée de projet scientifique – Unité Observatoire des Aliments – Direction de l'évaluation des risques

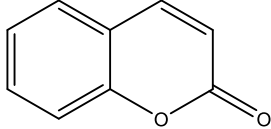
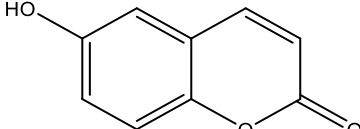
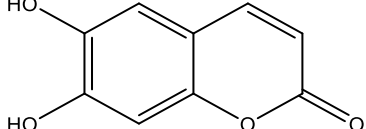
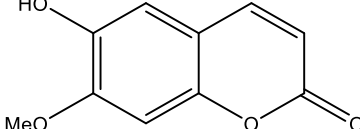
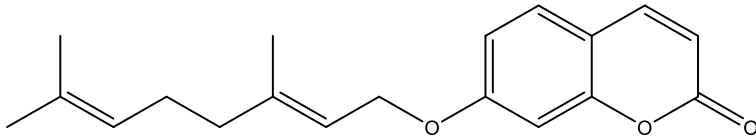
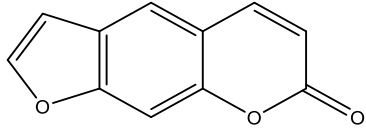
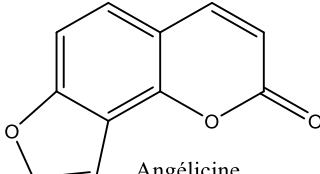
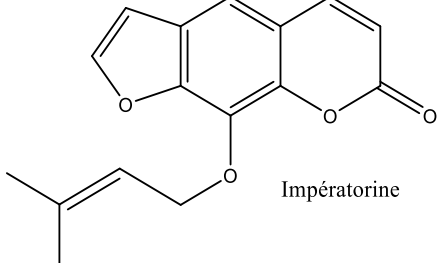
Mme Fanny HURET – Chargée de projets scientifiques en nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

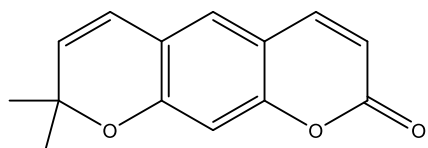
Secrétariat administratif

Mme Virginie SADE – Direction de l'évaluation des risques

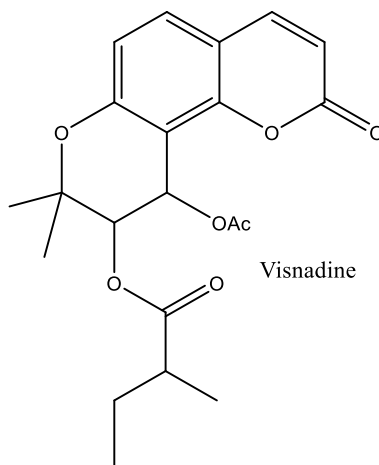
ANNEXE 2

Structures des dérivés coumariniques d'origines naturelles et synthétiques

Coumarine simple	
 Coumarine	 Umbelliférone
 Esculétol	 Scopolétol
Coumarines prénylées	
 Auraptène	
Furanocoumarines (= furocoumarines)	
 Psoralène	 Angélicine
 Impératorine	
Pyranocoumarines	

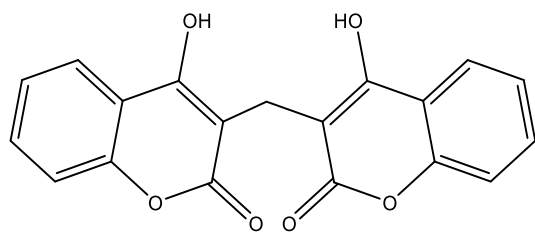


Xanthyléine

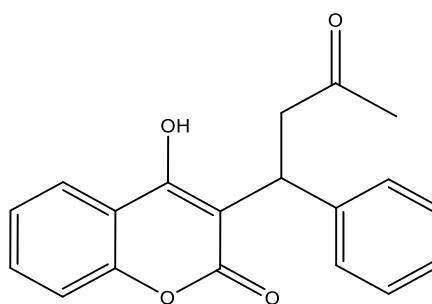


Vismadine

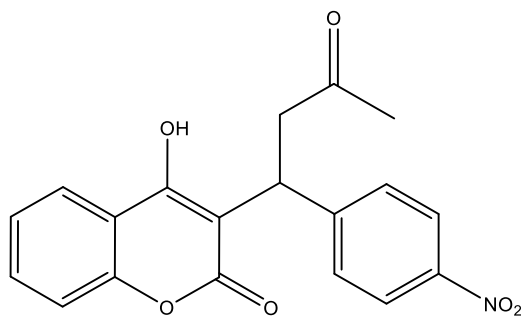
Coumarines « dimères »



Dicoumarol



Warfarine



Acénocoumarol

ANNEXE 3

Note d'appui scientifique et technique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une demande complémentaire concernant les données quantitatives étiquetées des ingrédients contenant de la coumarine dans le cadre de la saisine 2018-SA-0180 sur l'évaluation du risque d'hépatotoxicité lié à la teneur en coumarine de certaines plantes pouvant être consommées dans les compléments alimentaires ou dans d'autres denrées alimentaires.

1. Contexte et objet de la demande

Dans le cadre de la saisine 2018-SA-0180 relative à l'évaluation du risque d'hépatotoxicité lié à la teneur en coumarine de certaines plantes pouvant être consommées dans les compléments alimentaires ou dans d'autres denrées alimentaires, l'Unité « évaluation des risques liés à la nutrition » (UERN) a sollicité l'Unité « Observatoire des aliments » (UOA), via l'AST interne 2019-ASTDER-29 pour fournir des données concernant la présence de certains ingrédients au sein des produits transformés disponibles sur le marché français.

2. Organisation des travaux

■ Sources des données utilisées

Les données utilisées proviennent de la base de données de l'Oqali.

Ce projet, mené conjointement par l'Anses et l'INRA, a pour objectif de suivre, au cours du temps, la qualité nutritionnelle de l'offre alimentaire de produits transformés disponibles sur le marché français. Ce suivi est réalisé au niveau des références produit (produit de marque). Cette base de données, intégrant notamment les listes des ingrédients des produits, permet de réaliser un état des lieux des ingrédients utilisés dans les produits transformés disponibles sur le marché français.

La recherche a été effectuée sur 31 955 produits étiquetant une liste d'ingrédients²⁰ répartis en 30 secteurs alimentaires récoltés entre 2009 et 2017. L'ensemble des données présentées sont issues des emballages des produits. A date, parmi l'ensemble des produits transformés, seul le secteur de la confiserie n'est pas encore couvert par l'Oqali.

Il est important de noter que la base de données de l'Oqali ne comprend qu'un seul conditionnement par recette dès lors que l'ensemble des informations disponibles sur les emballages, à l'exception du code barre et du poids, sont identiques. Ainsi par exemple, si la recette de yaourt de la marque X existe sous format 4*100g et 8*100g (les informations présentes étant strictement identiques), la base de données Oqali ne comprendra qu'un seul enregistrement, pour l'un d'entre eux. En revanche, la part de marché calculée selon les données Kantar Worlpanel est calculée en intégrant tous les conditionnements possibles pour ce yaourt de la marque X.

Il faut également noter que seuls les produits considérés dans les derniers suivis sectoriels sont présentés par la suite. Ainsi, si certains produits, pris en compte lors des premiers suivis sectoriels ne sont plus disponibles sur le marché, ceux-ci ne sont pas intégrés dans le présent état des lieux.

²⁰ Dans le cas particulier des fromages tous les produits du secteur ont été considérés car il est possible de ne pas afficher de listes d'ingrédients dès lors que ceux-ci ne comportent que des produits lactés, des enzymes alimentaires et des micro-organismes.

■ **Méthodologie**

Les listes d'ingrédients des produits étudiés sont saisies et structurées dans la base de données de l'Oqali. Afin de pouvoir les traiter (puisque'un même ingrédient peut être nommé de différentes manières), une nomenclature standard a été développée.

A partir des listes d'ingrédients ainsi codifiées et de la liste des ingrédients demandés, 15 ingrédients ont été recherchés :

- CANNELLE,
- EXTRAIT DE CANNELLE,
- AROME NATUREL_CANNELLE,
- AROME_CANNELLE,
- AROME NATUREL_CASSIA,
- CÂPRES,
- CÂPRES EN POUDRE,
- LAVANDE,
- AROME NATUREL_LAVANDE,
- HUILE ESSENTIELLE DE LAVANDE,
- FENUGREC,
- FEVE DE TONKA,
- FEVE DE TONKA EN POUDRE,
- EXTRAIT DE FEVE DE TONKA,
- AROME NATUREL_FEVE TONKA.

3. Analyse et conclusions

Parmi les 31 955 produits inclus, répartis en 30 secteurs, 516 présentent au moins un des ingrédients listés ci-dessus.

Ainsi, 22 secteurs présentent au moins un produit contenant au moins un des ingrédients recherchés, dont les secteurs du Snacking surgelé (7,8%) et des Sauces condimentaires (5,6%).

Au moins un des ingrédients recherchés est retrouvé dans la moitié ou plus des produits des familles Spéculoos (100%), Gaufres fines fourrées (63,6%) et Pains d'épices (50%) du secteur des Biscuits et gâteaux industriels ainsi que de la famille Pizzas produits de la mer (68,4%) du secteur Snacking surgelé et de la famille Cheesecakes (57,1%) du secteur des Viennoiseries et desserts surgelés. L'ingrédient retrouvé pour ces familles correspond à la cannelle, excepté pour la famille Pizzas produits de la mer du secteur du Snacking surgelé pour laquelle il s'agit des câpres.

ANNEXE 4

Note d'appui scientifique et technique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « l'estimation de l'exposition alimentaire à la coumarine de la population vivant en France à partir des données de l'étude Inca3 »

L'Unité Méthodologie et Etudes (UME) de la Direction de l'Evaluation des Risques (DER) a été sollicitée le 10 septembre 2019 par l'Unité d'évaluation des risques liés à la nutrition (UERN) pour évaluer l'exposition de la population vivant en France à la coumarine, à partir des données de l'étude INCA3 (2019-ASTDER-32).

1. Contexte et objet de la demande

Dans le cadre de la saisine 2018-SA-0180 sur l'évaluation du risque d'hépatotoxicité lié à la teneur en coumarine de certaines plantes pouvant être consommées dans les compléments alimentaires ou dans d'autres denrées alimentaires, l'UERN souhaite disposer de données relatives aux consommations d'aliments contenant de la coumarine et aux expositions de la population à cette substance, à partir des données de l'étude INCA3. La teneur en coumarine de certaines catégories de produits est fixée par le Règlement (CE) n°1334/2008 :

1. produits de boulangerie traditionnels et/ou saisonniers dont l'étiquetage indique qu'ils contiennent de la cannelle (50 mg/kg),
2. céréales pour petit déjeuner, y compris les mueslis (20 mg/kg),
3. produits de boulangerie fine exceptés les produits de boulangerie traditionnels et/ou saisonniers dont l'étiquetage indique qu'ils contiennent de la cannelle (15 mg/kg),
4. desserts (5 mg/kg).

La demande d'exploitation de l'étude INCA3 porte plus précisément sur :

1. Identification des aliments et des compléments alimentaires contenant de la cannelle, ou susceptibles de contenir de la coumarine, consommés dans l'étude INCA3 :
Pour les recettes fait-maison et les mélanges d'épices, l'identification porte sur l'ingrédient « cannelle ». Pour les compléments alimentaires, les thés et les tisanes, les ingrédients à rechercher sont élargies aux plantes listées dans le tableau 1. L'identification des aliments industriels contenant les plantes listées dans le Tableau 15 sera réalisée à partir de la base de données OQALI.

Tableau 15 : Plantes contenant de la coumarine autorisées dans les compléments alimentaires en France.

Nom scientifique	Nom vernaculaire	Parties utilisées
<i>Anthoxanthum odoratum</i>	Flouve odorante	Non spécifiée
<i>Capparis spinosa L.</i>	Câprier	Non spécifiée
<i>Cerasus mahaleb (L.) Mill.</i>	Bois de Ste Lucie	Non spécifié
<i>Cinnamomum cassia (Nees & T.Nees) J.Presl</i>	Cannelier de Chine	Écorce, feuille, rameau
<i>Cinnamomum verum J. Presl</i>	Cannelier, Cannelier de Ceylan	Écorce, feuille
<i>Dipteryx odorata</i>	Fève tonka	Non spécifiée
<i>Galium odoratum (L.) Scop.</i>	Aspérule odorante, Gaillet odorant	Parties aériennes
<i>Hierochloe odorata (L.) Beauv.</i>	Herbe aux bisons	Non spécifiée
<i>Jumellea fragrans (Thouars) Schltr.</i>	Faham	Non spécifiée

<i>Justicia pectoralis</i> Jacq.	Carmentine ou herbe charpentier	Non spécifiée
<i>Lavandula angustifolia</i> Mill.	Lavande, Lavande vraie	Parties aériennes
<i>Lavandula x intermedia</i> Emeric ex Loisel.	Lavandin	Parties aériennes
<i>Melilotus altissimus</i> Thuill.	Métilot élevé, Grand métilot	Parties aériennes
<i>Melilotus officinalis</i> (L.) Pall.	Métilot officinal	Parties aériennes
<i>Melittis melissophyllum</i> L.	Mélitte à feuilles de mélisse	Non spécifiée
<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.	Fenugrec	Graine
<i>Trigonella caerulea</i> (L.) Ser.	Trigonelle bleue	Feuille

2. Calculer l'exposition à la coumarine de la population, séparément chez les enfants et les adultes selon les deux approches suivantes :
 - Approche « réglementaire » utilisant :
 - La teneur maximale fixée par la réglementation pour les produits alimentaires concernés
 - La teneur maximale moyenne du type de cannelle utilisé (lorsque la précision est disponible), ou par défaut celle de la cannelle de Chine, pour les compléments alimentaires et les autres produits contenant des plantes contenant de la coumarine.
 - Approche « réaliste » utilisant pour tous les produits la teneur maximale de l'ingrédient et son pourcentage dans le produit
3. Identifier les aliments contributeurs pour les deux approches
4. Comparer les expositions observées aux valeurs de référence
5. Décrire les individus exposés, en fonction de leur âge, sexe et région d'habitation.

La valeur de référence retenue est la Dose journalière tolérable (DJT) définie par l'EFSA pour les enfants et les adultes. Plusieurs scénarios seront envisagés :

- Le scénario où l'exposition individuelle sera comparée à la DJT (0,1 mg/kg p.c./j).
- Le scénario où l'exposition individuelle sera comparée à 3 fois la valeur de la DJT (0,3 mg/kg p.c./j).

2. Données et méthodes

L'AST interne a été réalisé par l'UME de la DER selon la méthodologie présentée ci-après.

2.1 Données utilisées : Etude INCA3 (2014-2015)

La 3^{ème} étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires (INCA3) est une enquête transversale visant à estimer les consommations alimentaires et les comportements en matière d'alimentation des individus vivant en France. L'étude a été menée entre février 2014 et septembre 2015 auprès d'un échantillon représentatif d'individus vivant en France métropolitaine (hors Corse).

Les individus ont été sélectionnés selon un plan de sondage aléatoire à trois degrés (unités géographiques, logements puis individus), à partir du recensement annuel de la population de 2011, en respectant une stratification géographique (région, taille d'agglomération) afin d'assurer la représentativité sur l'ensemble du territoire. Deux échantillons indépendants ont été constitués : un échantillon « Enfants » (0-17 ans) et un échantillon « Adultes » (18-79 ans).

Les données recueillies dans l'étude portent sur diverses thématiques en lien avec l'évaluation des risques nutritionnels ou sanitaires liés à l'alimentation : consommations d'aliments, de boissons et de compléments alimentaires, habitudes alimentaires, pratiques potentiellement à risque au niveau sanitaire, connaissances et comportements en matière d'alimentation.

Afin d'assurer la représentativité nationale des résultats présentés, les individus participants ont fait l'objet d'un redressement. Celui-ci a été réalisé séparément chez les enfants et chez les adultes en tenant compte de variables géographiques et socio-économiques.

2.2 Données sur les consommations alimentaires détaillées et les ingrédients

2.2.1 Méthode de recueil des consommations alimentaires

Les consommations alimentaires des individus ont été recueillies sur 3 jours non consécutifs (2 jours de semaine et 1 jour de week-end) répartis sur environ 3 semaines, par la méthode des rappels de 24 heures (R24) pour les individus âgés de 15 à 79 ans et par la méthode des enregistrements de 24h (par l'intermédiaire d'un carnet alimentaire) pour les individus âgés de 0 à 14 ans. Pour les 3 jours sélectionnés, les individus devaient décrire leurs consommations alimentaires en identifiant tous les aliments et boissons consommés dans la journée et la nuit précédentes. Ils devaient les décrire de façon aussi détaillée que possible et les quantifier à l'aide notamment d'un cahier de photographies de portions alimentaires et de mesures ménagères. Quel que soit l'âge, les interviews étaient conduites par téléphone, à l'aide du logiciel standardisé GloboDiet, par des enquêteurs professionnels spécifiquement formés aux méthodes mises en œuvre et à l'utilisation du logiciel.

Lors du recueil des consommations alimentaires, seuls certains plats étaient considérés comme des recettes et une décomposition en ingrédients était proposée à l'individu, avec possibilité de modifier la nature et la quantité des ingrédients cette recette (ajout, substitution, suppression). Les autres aliments n'ont pas été détaillés en ingrédients au moment du recueil pour ne pas alourdir la charge de réponse à l'étude. Ces aliments ont donc été décomposés en ingrédients *a posteriori*.

2.2.2 Base de recettes décomposées en ingrédients

Parallèlement à l'étude INCA3, une base de recettes a donc été constituée dans le cadre d'une Convention de recherche et développement (CRD) avec le CREDOC. Cette base des recettes comprend :

1. les recettes standard proposées au moment du recueil,
2. les aliments complexes **déclarés faits maison** les plus cités dans l'étude INCA3 (ex : tarte aux pommes = pâte à tarte, crème pâtissière, pommes), décomposés à l'issue du recueil.

Pour ces derniers, la recette correspond à une recette générique moyenne résultant de la combinaison des 5 recettes les plus consultées sur internet. Le choix des ingrédients et leur quantification dans la recette générique a fait l'objet d'une méthodologie précise définie par l'Anses, afin de standardiser la décomposition des recettes et de s'assurer d'obtenir des recettes génériques représentatives de ce que pourraient être les recettes maison de ces aliments.

Ces recettes fait-maison génériques ont été affectés à tous les aliments complexes correspondants, quelle que soit l'origine déclarée (fait-maison, industrielle ou artisanale...), de façon à permettre l'identification des ingrédients d'intérêt dans l'ensemble de l'alimentation.

2.2.3 Base sur l'étiquetage Oqali (cf. notes AST détaillées de l'UOA)

L'UOA a été sollicité pour fournir la liste des familles de produits industriels incluant, parmi leurs ingrédients, les plantes contenant de la coumarine listées dans le Tableau 15. Sur 671 familles de produits, 142 contiennent un produit mentionnant au moins un ingrédient contenant de la coumarine. Au sein de ces familles, la part des produits mentionnant au moins un des ingrédients recherchés varie entre 0,3% et 100%, avec une majorité en-dessous de 10%.

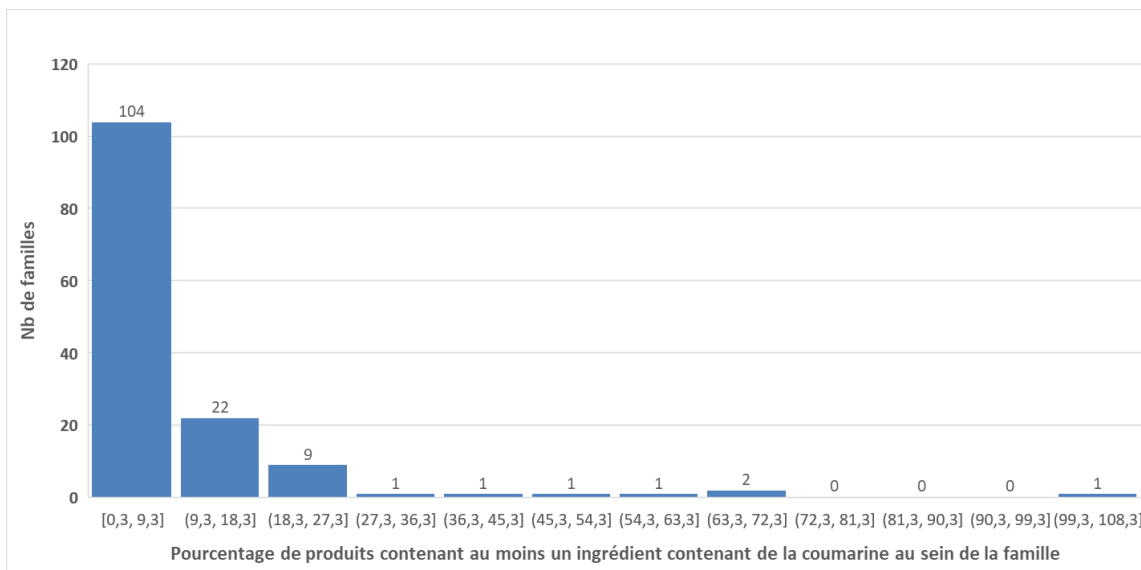


Figure 4. Répartition des 142 familles de produits en fonction du pourcentage de produits contenant au moins un ingrédient contenant de la coumarine

Cinq familles comprennent plus de 50% de produits mentionnant au moins un ingrédient recherché : les pains d'épices (50%), les cheesecakes (57,1%), les gaufres fines fourrées (63,6%), les pizzas aux produits de la mer (68,4%) et les spéculoos (100%). A l'inverse, 12 familles comprennent moins de 1% de produits contenant au moins un ingrédient recherché : les plats viande/poisson avec légumes et/ou féculents (0,3%), les boissons aux fruits plates à teneur en sucres > 2,5g/100ml (0,3%), les chips classiques et ondulées (0,4%), les saucissons secs et saucisses sèches pur porc (0,4%), les poissons panés (0,5%), les saumons et truites fumés (0,5%), les crèmes dessert, laits emprésurés, laits gélifiés et liégeois (0,6%), les desserts lactés frais aux œufs (0,7%), les poissons en sauce (0,7%), les pains de mie nature (0,8%), les yaourts et laits fermentés édulcorés (0,8%) et les desserts de fruits (0,9%).

Certaines familles présentent des produits avec des ingrédients différents. Par exemple, au sein de la famille « soupes ethniques », 6 produits contiennent exclusivement de la cannelle (15,4%), 1 produit contient simultanément de la cannelle et du fenugrec et 1 autre produit exclusivement du fenugrec.

Lorsqu'elle était disponible la quantité de l'ingrédient a été recherchée. Au final, elle est disponible pour 29 couples familles-ingrédients. La quantité moyenne d'ingrédient dans le produit varie selon les familles entre 0,01 et 1% pour la cannelle (n=16 familles) et entre 0,20 et 6,43% pour les câpres (n=11 familles) et s'établit à 0,29% pour la fève de tonka (n=1 famille) et à 0,50% pour l'huile essentielle de lavande (n=1 famille).

2.3 Données sur les compléments alimentaires

2.3.1 Données de consommation de compléments alimentaires

Dans l'étude INCA3, la définition de « complément alimentaire » (CA) ne correspond pas strictement à la définition réglementaire, mais comprend également les médicaments pouvant apporter des nutriments ou extraits de plantes. La définition fournie aux participants était la suivante : « *Les compléments alimentaires sont des produits ayant pour but de compléter l'alimentation et constituant une source concentrée de micronutriments ou d'autres substances comme des vitamines, des minéraux, des acides aminés, des protéines, des acides gras essentiels, des phyto-œstrogènes... Certains médicaments, prescrits ou non par un médecin, remboursés ou non, peuvent aussi contenir ces substances nutritionnelles. Dans notre étude, ils seront considérés au même titre que les compléments alimentaires. Ces produits sont destinés à être pris par voie orale et sont conditionnés sous forme de pilules, comprimés à avaler, comprimés effervescents, gélules, capsules, sachets de poudre, sirops, ampoules, gommes...* ». La consommation de ces produits a été évaluée sur une longue période à l'aide d'un questionnaire administré en face-à-face par l'enquêteur au moment de la

visite à domicile. Le questionnaire portait sur les 5 produits les plus consommés au cours de la période de référence du questionnaire (1 mois pour les enfants de 0 à 15 mois et moins, 3 mois pour les enfants de 16 à 24 mois, 6 mois pour les enfants de 25 à 35 mois et 12 mois pour les individus de 3 à 79 ans). Pour chaque produit cité ont été recueillis : le nom, la marque, la forme de présentation, le lieu d'achat, la fréquence de consommation et la quantité consommée.

2.3.2 Données de composition des compléments alimentaires

Les emballages des compléments alimentaires consommés ont été recueillis par les enquêteurs lorsqu'ils en avaient la possibilité. Les informations disponibles sur les emballages (nom, marque, industriel, forme de présentation, posologie, liste d'ingrédients, liste de constituants, etc.) ont été saisies dans une base de données Access par un prestataire externe. Les informations relatives aux produits dont les emballages n'avaient pu être récupérés ont été complétées *a posteriori* par des recherches sur internet ou auprès des fabricants. Une base contenant 692 produits différents a été constituée.

2.4 Effectif et données relatives aux individus

Au total, 5 855 individus, répartis en 2 698 enfants de la naissance à 17 ans et 3 157 adultes âgés de 18 à 79 ans, ont participé à l'étude. Parmi ces 5 855 individus, **4 114** (2 121 adultes et 1 993 enfants) ont validé le volet consommation en répondant à au moins 2 interviews alimentaires et **1 544** (949 adultes et 595 enfants) ont déclaré consommer des compléments alimentaires au sens large. C'est sur cette base que sont établis les résultats de cette note.

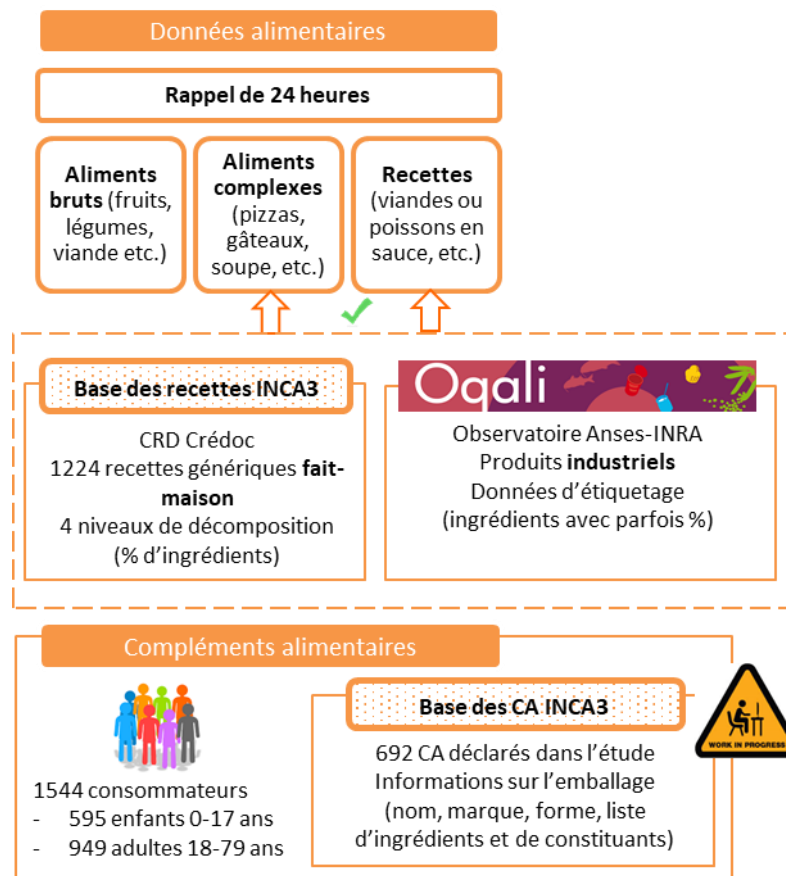
2.5 Méthodologie

2.5.1 Identification des aliments et ingrédients considérés comme pouvant contenir de la coumarine

La liste des plantes fournie par l'UERN a été confrontée :

1. aux listes d'aliments cités dans l'étude INCA3 et à leurs ingrédients caractéristiques déclarés,
2. aux ingrédients utilisés pour décomposer les recettes dans la base des recettes,
3. aux ingrédients étiquetés dans la base des produits industriels Oqali (cf. notes d'AST UOA),
4. aux listes de constituants²¹ et ingrédients des compléments alimentaires disponibles à l'heure actuelle.

²¹ Tant que la base n'est pas totalement nettoyée, des informations similaires peuvent se trouver dans ces deux listes.

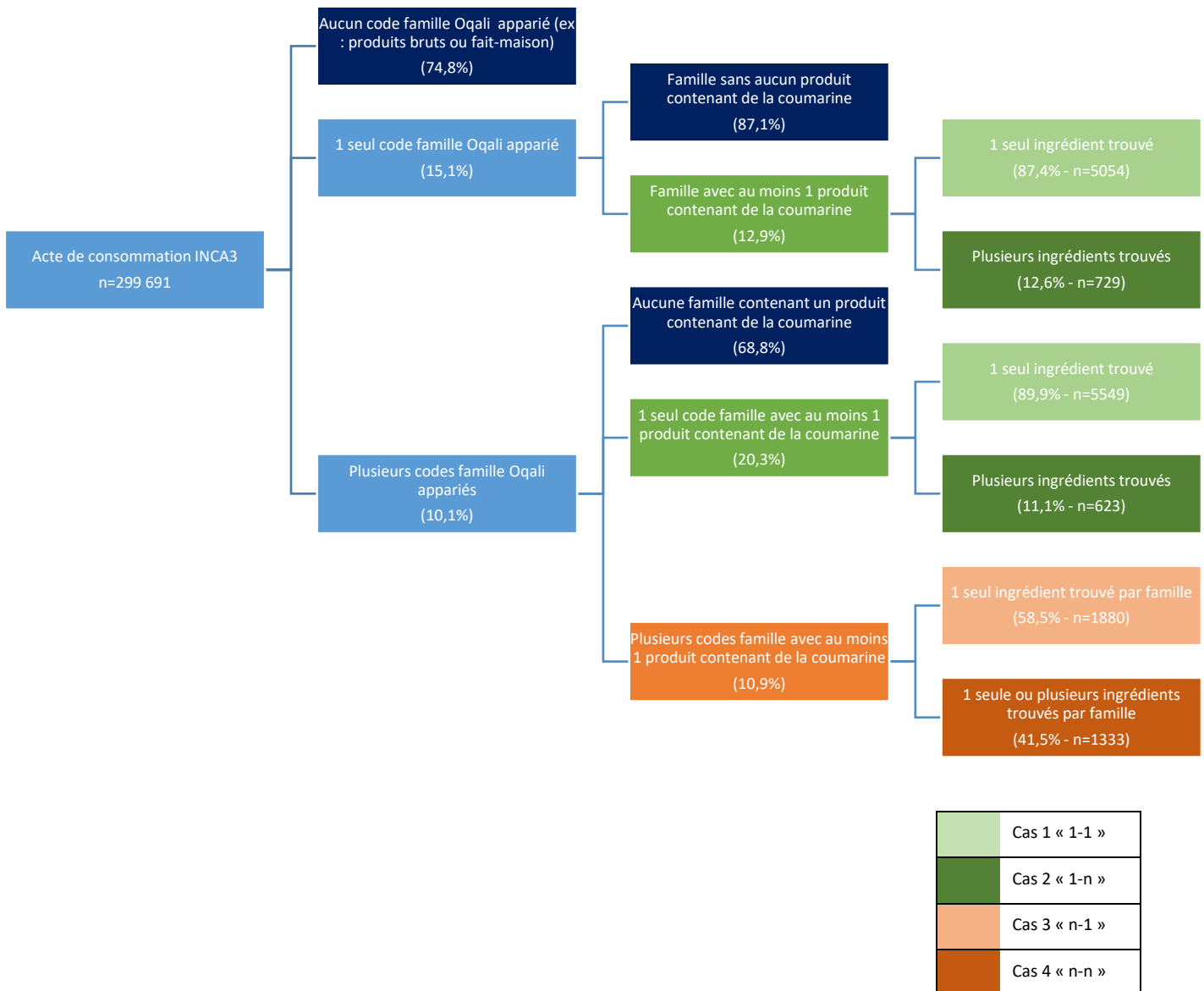


Le cas échéant, les aliments et recettes ont été classés dans les catégories alimentaires définies par le Règlement (CE) n°1334/2008, ou dans des catégories complémentaires comme les mélanges d'épices, les thés et infusions ou les autres produits. Les « catégories alimentaires coumarine » ont été numérotées de la façon suivante :

1. Produits de boulangerie traditionnels et/ou saisonniers dont l'étiquetage indique qu'ils contiennent de la cannelle,
2. Céréales pour petit déjeuner, y compris les mueslis,
3. Produits de boulangerie fine exceptés les produits de boulangerie traditionnels et/ou saisonniers dont l'étiquetage indique qu'ils contiennent de la cannelle,
4. Desserts,
5. Epices et mélanges d'épices,
6. Thé et infusion, chocolat chaud
7. Autres produits alimentaires.

2.5.2 Affectation des informations issues de l'Oqali pour les produits industriels

Après appariement des données de consommation INCA3 aux familles Oqali, 5,1% des actes de consommations correspondent à des familles de produits industriels pouvant contenir de la coumarine (n=15 287). Cet appariement renvoie vers une ou plusieurs familles et un ou plusieurs ingrédients contenant de la coumarine, comme schématisés dans la figure ci-dessous.



2.5.3 Choix des familles Oqali à conserver

Lorsqu'il n'y a qu'une catégorie de produits pour un acte de consommation donné, elle a été conservée (cas 1). Pour les cas 2 à 4, comprenant des choix multiples de produits pour un même acte de consommation, des règles de sélection ont été appliquées de façon à ne retenir qu'une seule famille/catégorie d'ingrédient :

1. Priorisation des ingrédients pour lesquels la quantité est étiquetée et maximale => **maximisation de l'exposition**
2. Parmi les lignes avec plusieurs quantités égales d'ingrédient et parmi les lignes restantes : priorisation des familles de produits contenant de la cannelle (ingrédient contenant le plus de coumarine) => **maximisation de l'exposition**
3. Parmi les familles de produits contenant de la cannelle : sélection des familles présentant la part la plus élevée de produits avec de la coumarine => **représentativité**

4. *Parmi les familles présentant la part la plus élevée de produits avec de la coumarine* : sélection des familles / ingrédients correspondant à la part relative (%) la plus élevée de produits avec de la coumarine => **représentativité**
5. *Parmi les familles / ingrédient correspondant à la part relative (%) la plus élevée de produits avec de la coumarine* : sélection des familles ou ingrédients représentant le plus grand nombre de produits (effectif absolu) => **représentativité**
6. Sélection arbitraire sur les quelques cas restants

Cette sélection a permis d'attribuer une seule combinaison famille de produits x ingrédient à chacun des 15 287 actes de consommation correspondant à au moins une famille de produits pouvant contenir de la coumarine.

Afin de ne pas artificiellement surestimer l'exposition, compte tenu de la faible proportion de produits pouvant contenir de la coumarine au sein des familles Oqali identifiées, une deuxième sélection a été ensuite opérée pour retenir les actes de consommation finalement comptabilisés comme une consommation d'un produit contenant de la coumarine. Cette sélection a été réalisée selon deux méthodes (méthodes A et B).

La méthode A comprend trois étapes :

1. sélection de tous les actes de consommation de spéculoos industriels : seule famille de produit pour lequel la proportion de produit contenant de la coumarine est égale à 100% => *sélection de 117 actes de consommation* ;
2. la lorsque la facette 06 est disponible et différente de « ne sait pas » : sont retenus comme acte de consommation de produits contenant de la coumarine les actes indiquant dans la facette 06 un des ingrédients recherchés (« pain d'épices », « spéculoos », « cannelle », « câpre », « épices sans précision ») => *sélection de 79 actes de consommation* ;
2. lorsque la facette 06 n'est pas disponible ou renseigné comme « ne sait pas » : des actes de consommation de chaque aliment INCA3 sont retenus aléatoirement à proportion de ce que représentent les produits contenant de la coumarine pour cet aliment. Cette proportion est calculée en faisant la somme de toutes les familles de produits et/ou catégories d'ingrédients concernés pour les cas 2 à 4 => *sélection de 195 actes de consommation*.

La méthode B ne prend pas en compte l'information contenue dans la facette 06 et comprend une seule étape de sélection aléatoire des actes de consommation à proportion de ce que représentent les produits contenant de la coumarine pour cet aliment. Comme dans la méthode A, cette proportion est calculée en faisant la somme de toutes les familles de produits et/ou catégories d'ingrédients concernés pour les cas 2 à 4 => *sélection de 1205 actes de consommation*.

Ainsi, sur les 15 287 lignes appariées à une famille Oqali avec des produits contenant au moins un ingrédient recherché, seules 391 dans la méthode A et 1205 dans la méthode B restent appariées et comptabilisées comme une consommation de produits contenant de la coumarine. Cela représente respectivement environ 2,6% et 7,9% de produits contenant de la coumarine sur l'ensemble des familles de produits. La méthode A est plus proche du taux observé à partir des données fournies par l'Oqali (environ 2,6%) que la méthode B. Pour rappel, les données Oqali fournissent un état de l'offre, sans pondération par les consommations réelles. Il est donc possible que les taux observés entre l'offre et la consommation diffèrent.

2.5.4 Affectation des quantités d'ingrédients

Comme précédemment décrit, très peu de produits fournissent la quantité d'ingrédients recherchés sur leur étiquetage dans la base Oqali (29 couples famille x ingrédient sur 136). Afin de maximiser l'exposition, les quantités d'ingrédients retenues correspondent aux quantités maximales relevées pour le couple. Pour les autres couples famille x ingrédient pour lesquels la quantité n'est pas disponible, un premier comblement a été réalisé en suivant les règles suivantes :

1. Extension à certains couples famille x ingrédient des données existantes dans d'autres couples, lorsque ceux-ci sont proches en termes de recette (cf. Tableau 16) ;
2. Affectation de la quantité médiane observée dans le secteur Oqali pour l'ingrédient ;
3. Affectation des quantités d'ingrédients disponibles pour des recettes similaires dans la base des recettes faites-maison.

Tableau 16. Liste des familles Oqali pour lesquelles une quantité d'ingrédient est disponible et pour lesquelles une extension a été opérée (en italique) après regroupement (Famille_group)

Secteur Oqali	Code de la famille	Famille Oqali	Ingrédient	Famille_group	Quantité maximale
Aliments infantiles de diversification	697	Plat viande/poisson avec légumes et/ou féculents	<i>Cannelle</i>		0.01
Biscuits et gâteaux industriels	409	Biscuits sables autres parfums	<i>Cannelle</i>		0.35
Biscuits et gâteaux industriels	728	Biscuits secs aux fruits	<i>Cannelle</i>		0.40
Biscuits et gâteaux industriels	404	Speculoos	<i>Cannelle</i>		0.20
Bouillons et potages	647	Soupes exotiques	<i>Cannelle</i>	Soupes	0.30
<i>Bouillons et potages</i>	627	<i>Soupes d'oignons</i>	<i>Cannelle</i>	<i>Soupes</i>	<i>0.30</i>
<i>Bouillons et potages</i>	633	<i>Soupes de féculents</i>	<i>Cannelle</i>	<i>Soupes</i>	<i>0.30</i>
<i>Bouillons et potages</i>	643	<i>Soupes de potirons</i>	<i>Cannelle</i>	<i>Soupes</i>	<i>0.30</i>
Compotes	152	Compotes allégées	<i>Cannelle</i>	Compote	0.10
<i>Compotes</i>	153	<i>Desserts de fruits</i>	<i>Cannelle</i>	<i>Compote</i>	<i>0.10</i>
<i>Compotes</i>	155	<i>Spécialités de fruits</i>	<i>Cannelle</i>	<i>Compote</i>	<i>0.10</i>
Glaces et sorbets	484	Vrac glace gourmand	<i>Cannelle</i>	Glaces	0.05
<i>Glaces et sorbets</i>	495	<i>Coupe et spécialité glacée</i>	<i>Cannelle</i>	<i>Glaces</i>	<i>0.05</i>
<i>Glaces et sorbets</i>	493	<i>Glace bâtonnet > ou = 80ml</i>	<i>Cannelle</i>	<i>Glaces</i>	<i>0.05</i>
<i>Glaces et sorbets</i>	494	<i>Glace cône > ou = 80ml</i>	<i>Cannelle</i>	<i>Glaces</i>	<i>0.05</i>
<i>Glaces et sorbets</i>	496	<i>Glace pot > ou = 80ml</i>	<i>Cannelle</i>	<i>Glaces</i>	<i>0.05</i>
<i>Glaces et sorbets</i>	497	<i>Spécialité glacée à partager</i>	<i>Cannelle</i>	<i>Glaces</i>	<i>0.05</i>
Plats cuisinés appertisés	954	Salades composées appertisées	<i>Câpres</i>	Salades_composées	2.80
<i>Plats cuisinés appertisés</i>	1037	<i>Salades mexicaines appertisées</i>	<i>Câpres</i>	<i>Salades_composées</i>	<i>2.80</i>
<i>Plats cuisinés appertisés</i>	1038	<i>Salades nicoises appertisées</i>	<i>Câpres</i>	<i>Salades_composées</i>	<i>2.80</i>
Plats cuisinés frais	362	Viandes_féculents	<i>Câpres</i>	Viandes_féculents	1.60
<i>Plats cuisinés surgelés</i>	758	<i>Viande féculents</i>	<i>Câpres</i>	<i>Viandes_féculents</i>	<i>1.60</i>
Plats cuisinés surgelés	775	Autres entrées	<i>Câpres</i>		2.00
Plats cuisinés surgelés	777	Légumes	<i>Cannelle</i>	Légumes	0.08
Plats cuisinés surgelés	777	Légumes	<i>Câpres</i>	Légumes	1.50
<i>Plats cuisinés appertisés</i>	553	<i>Légumes appertisés</i>	<i>Cannelle</i>	<i>Légumes</i>	<i>0.08</i>
<i>Plats cuisinés appertisés</i>	553	<i>Légumes appertisés</i>	<i>Câpres</i>	<i>Légumes</i>	<i>1.50</i>
Plats cuisinés surgelés	839	Légumes féculents	<i>Cannelle</i>		0.07
Plats cuisinés surgelés	759	Viande en sauce	<i>Câpres</i>	Viandes cuisinées	5.00
<i>Plats cuisinés frais</i>	605	<i>Viandes cuisinées</i>	<i>Câpres</i>	<i>Viandes cuisinées</i>	<i>5.00</i>
<i>Plats cuisinés appertisés</i>	555	<i>Viandes cuisinées appertisées</i>	<i>Câpres</i>	<i>Viandes cuisinées</i>	<i>5.00</i>
Plats cuisinés surgelés	760	Viande légumes	<i>Cannelle</i>	Viandes_légumes	0.09

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

Secteur Oqali	Code de la famille	Famille Oqali	Ingrédient	Famille_regroup	Quantité maximale
<i>Plats cuisinés frais</i>	363	<i>Viandes_légumes</i>	<i>Cannelle</i>	<i>Viandes_légumes</i>	0.09
Plats cuisinés surgelés	762	Viande légumes féculents	Câpres		0.20
Préparations pour desserts	846	Mix pour entremets sans sucres ajoutés	<i>HÉ de lavande</i>	Mix pour entremet	0.50
<i>Préparations pour desserts</i>	219	<i>Mix pour autres entremets</i>	<i>HÉ de lavande</i>	<i>Mix pour entremet</i>	0.50
<i>Préparations pour desserts</i>	225	<i>Mix pour entremets gélifiés</i>	<i>HÉ de lavande</i>	<i>Mix pour entremet</i>	0.50
Produits traiteurs frais	453	Autres tartinables	Câpres		9.00
Produits traiteurs frais	340	Desserts	<i>Cannelle</i>		0.60
Produits traiteurs frais	818	Saumons_truites fumés	<i>Câpres</i>		4.30
Sauces condimentaires	616	Sauces d'accompagnement émulsionnées	<i>Câpres</i>	Sauces d'accompagnement émulsionnées	4.00
<i>Sauces condimentaires</i>	1005	<i>Sauces d'accompagnement émulsionnées_RHF</i>	<i>Câpres</i>	<i>Sauces d'accompagnement émulsionnées</i>	4.00
Snacking surgelé	868	Crêpes, galettes et pastillas avec viande ou poisson	<i>Cannelle</i>		0.30
Snacking surgelé	870	Feuilletés avec viande ou poisson et viandes en croute	<i>Câpres</i>	Feuilletés	0.50
<i>Apéritifs a croquer</i>	209	<i>Feuilletés</i>	<i>Câpres</i>	<i>Feuilletés</i>	0.50
<i>Snacking surgelé</i>	948	<i>Feuilletés avec escargot</i>	<i>Câpres</i>	<i>Feuilletés</i>	0.50
<i>Snacking surgelé</i>	869	<i>Feuilletés végétariens</i>	<i>Câpres</i>	<i>Feuilletés</i>	0.50
<i>Snacking surgelé</i>	866	<i>Tartes avec viande ou poisson</i>	<i>Câpres</i>	<i>Feuilletés</i>	0.50
Snacking surgelé	952	Pains surprises et canapés apéritifs	<i>Cannelle</i>		0.02
Snacking surgelé	952	Pains surprises et canapés apéritifs	<i>Câpres</i>		0.70
Viennoiseries et desserts surgelés	851	Brioche autres	<i>Cannelle</i>		1.00
Viennoiseries et desserts surgelés	942	Desserts pâtisseries autres	<i>Fève de tonka</i>		0.29
Viennoiseries et desserts surgelés	862	Desserts pâtisseries aux fruits	<i>Cannelle</i>		0.10
Viennoiseries et desserts surgelés	936	Tartes aux pommes et assimilés	<i>Cannelle</i>		0.10

En italique : familles auxquelles les quantités ont été étendues

Ce complément n'a toutefois pas permis de compléter l'ensemble des quantités pour tous les couples famille x ingrédient. Les quantités manquantes concernent :

- 126 actes de consommation pour la cannelle (sur 216 retenus)
- 16 actes de consommation pour le fenugrec (sur 16 retenus)
- 11 actes de consommation pour les câpres (sur 54 retenus)

Ces quantités manquantes sont ensuite traitées de façon plus générale avec l'ensemble des « sources » de produits contenant de la coumarine (aliment, recettes faites-maison, produits industriels).

2.5.5 Comblement des quantités d'ingrédient manquantes

Afin de calculer l'exposition à la coumarine, il est nécessaire de disposer de quantités d'ingrédients pour tous les actes de consommations identifiés comme correspondant à des produits contenant de la coumarine. Les quantités sont calculées de la manière suivante :

- ingrédients consommés tels quel => quantité de l'ingrédient consommé
- ingrédients d'une recette faite-maison => quantité d'aliment consommé x pourcentage d'ingrédient dans la recette
- ingrédients d'un produit industriel => quantité d'aliment consommé x pourcentage d'ingrédient dans le produit

Pour les recettes et les produits industriels, il est donc impératif de disposer des pourcentages d'ingrédients. Pour les recettes faites-maison, ce pourcentage est disponible dans la base des recettes INCA3. Pour les produits industriels, ce pourcentage est parfois disponible dans la base Oqali ou a été comblé en partie (cf. ci-dessus). Toutefois, il reste des pourcentages à compléter pour

- les aliments identifiés comme contenant de la coumarine au travers de la facette 06
- les produits industriels Oqali pour lesquels l'information reste manquante après le premier comblement.

Les pourcentages manquants ont été comblés en suivant les règles ci-après :

1. Affectation du pourcentage médian observé pour l'aliment INCA3 et l'ingrédient concernés ;
2. Affectation du pourcentage médian observé pour le secteur Oqali pour l'ingrédient concerné ;
3. Affectation du pourcentage médian observé pour le groupe d'aliment INCA3 pour l'ingrédient concerné ;
4. En l'absence totale d'information pour l'aliment, le secteur Oqali ou le groupe d'aliment INCA3, des pourcentages arbitraires ont été affectés, en tenant compte des quantités observées par ailleurs :
 - o Part de cannelle dans les pains de mie fixée à 0,02 %
 - o Part de cannelle dans les céréales de PDJ fixée à 0,05 %
 - o Part de cannelle dans les yaourts fixée à 0,05 %
 - o Part de cannelle dans les boissons aux fruits et jus de fruits fixée à 0,1 %.

2.5.6 Calcul des expositions individuelles à la coumarine

Pour calculer les expositions, les teneurs en coumarine ont été affectées aux différents aliments ou ingrédients susceptibles d'en contenir. Pour cela, les teneurs transmises par l'UERN et décrites dans le tableau 17 ont été utilisées.

Tableau 17. Teneurs en coumarine des aliments et ingrédients pouvant en contenir, selon leur nature ou leur catégorie réglementaire

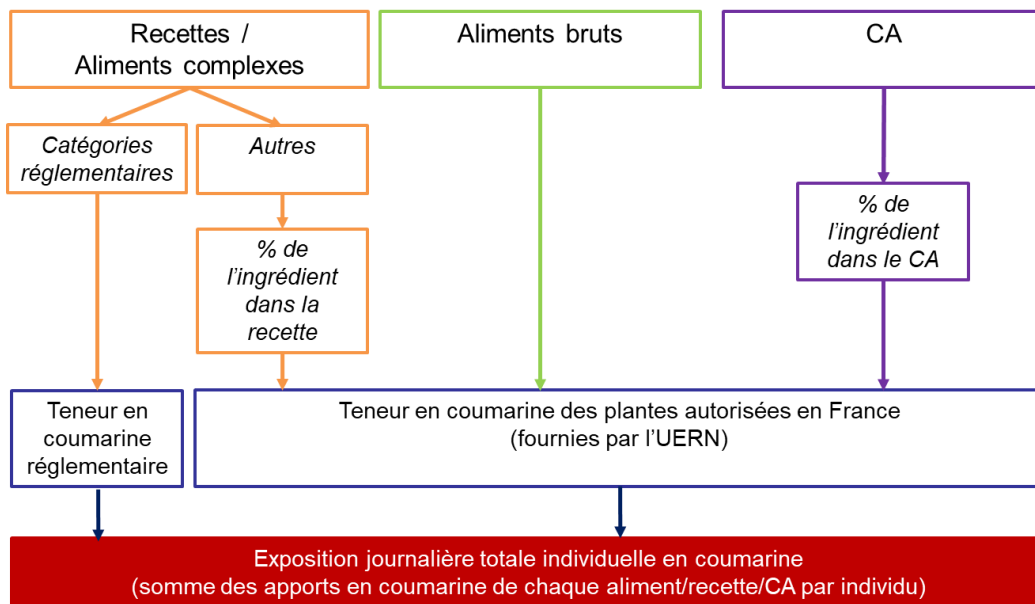
	Catégorie d'aliments / Ingrédients	Teneur en coumarine (en mg/g de produit)
Catégories réglementaires	Produits de boulangerie traditionnels et/ou saisonniers dont l'étiquetage indique qu'ils contiennent de la cannelle*	0,05
	Céréales pour petit déjeuner, y compris les mueslis	0,02
	Produits de boulangerie fine excepté les produits de boulangerie traditionnels et/ou saisonniers dont l'étiquetage indique qu'ils contiennent de la cannelle*	0,015
	Desserts	0,005
Plantes contenant de la coumarine recensées dans la base INCA3 ou OQALI	Cannelle	3
	Fève de Tonka	30
	Arôme naturel de lavande	1
	Huile essentielle de lavande	1,5
	Câpres	1
	Fenugrec	0,004
Thé et infusions	Thé/Infusion à la cannelle	0,001

* Pour les catégories 1 et 3, les teneurs réglementaires n'ont été appliquées que dans le cas où l'acte de consommation a été identifié comme un produit industriel contenant de la coumarine (cf. sélection des produits oqali selon méthode A ou B). Dans le cas contraire, c'est la teneur calculée à partir du pourcentage d'ingrédient dans le produit et de sa teneur en coumarine qui a été prise en compte.

Ensuite, deux scénarios d'exposition ont été définis :

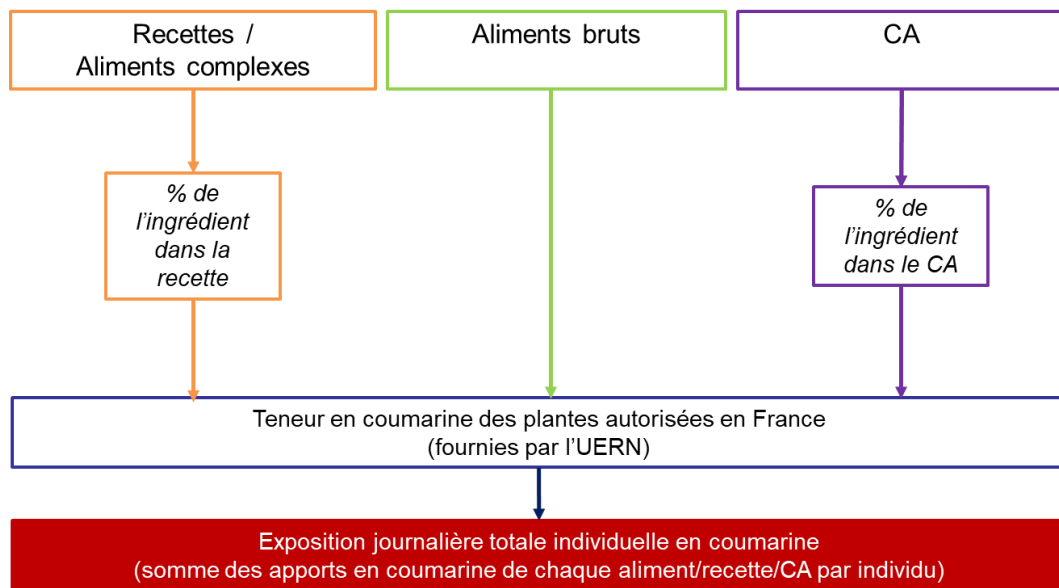
- **SCENARIO 1 : Approche réglementaire**

Les aliments ou recettes correspondant à une catégorie réglementaire contiennent la teneur maximum en coumarine définie par la réglementation, quelle que soit la quantité d'ingrédient contenant de la coumarine dans le produit. Les autres aliments ou recettes contiennent une teneur en coumarine proportionnelle à la quantité des ingrédients en contenant.



- **SCENARIO 2 : Approche réaliste**

Tous les aliments ou recettes contiennent une teneur en coumarine proportionnelle à la quantité des ingrédients en contenant, indépendamment de leur appartenance à une catégorie réglementaire.



Pour chaque scénario, l'exposition à la coumarine est estimée séparément chez les enfants (0-17 ans) et les adultes (18-79 ans). Le taux d'individus exposé est également fourni.

A noter : Suite au faible nombre de compléments alimentaires contenant de la coumarine relevés dans l'étude INCA3 (n=5), les apports liés aux CA n'ont finalement pas été pris en compte pour l'estimation de l'exposition journalière moyenne en coumarine. Il semble en effet plus pertinent de considérer l'exposition « bruit de fond » liée à l'alimentation estimée ci-après et d'appliquer des hypothèses de consommation de CA contenant de la coumarine à ajouter à ce bruit de fond.

2.5.7 Identification des aliments contributeurs

Pour chaque scénario, les principaux aliments contributeurs ont été identifiés en utilisant la nomenclature de l'étude INCA3 en 44 groupes. La contribution moyenne de chaque groupe d'aliment à l'exposition totale a été estimée.

3. Résultats

3.1 Identification des aliments, recettes, produits industriels et compléments alimentaires consommés dans l'étude INCA3, correspondant ou contenant les plantes susceptibles de contenir de la coumarine

Selon la méthode A, les actes de consommation identifiés comme correspondant à des aliments contenant de la coumarine dans l'ensemble de la base de consommation INCA3 sont au nombre de 2788 pour la méthode A et 3578 pour la méthode B et répartis comme suit :

- aliments « bruts » : 262 pour la méthode A et 285 pour la méthode B ;
- recettes contenant un ingrédient contenant de la coumarine : 2135 pour la méthode A et 2088 pour la méthode B ;
- produits industriels contenant un ingrédient contenant de la coumarine : 391 pour la méthode A et 1205 pour la méthode B.

En termes de « catégories alimentaires coumarine », les actes de consommations identifiés se répartissent comme suit :

Catégories alimentaires coumarine	Enfants		Adultes	
	Méthode A	Méthode B	Méthode A	Méthode B
1	72	73	127	127
2	9	98	3	20
3	28	43	17	22
4	37	72	51	74
5	19	19	81	82
6	8	461	93	200
7	1246	1266	997	1021
Total	1419	2032	1369	1546

La sélection des actes selon la méthode B conduit à un nombre plus élevé de produits industriels, et notamment des catégories alimentaires n°6 (principalement des « chocolat chaud ») et n°2 (« céréales de PDJ »).

3.1.1 Plantes consommées directement sous forme d'aliments

Les aliments correspondant aux plantes du tableau 1 consommés dans l'étude INCA3 en tant qu'aliments sont listés dans l'annexe 1. Les plantes peuvent apparaître dans le nom de l'aliment directement ou dans les ingrédients caractéristiques (facette 06) sélectionnés par l'individu pour le décrire.

Les plantes trouvées parmi les aliments correspondent à la cannelle (n=194 citations), à la lavande (n=37), aux câpres (n=29), au fenugrec (n=2) et à la fève de tonka (n=1).

3.1.2 Plantes consommées sous forme d'ingrédients de denrées alimentaires (base des recettes faites-maison)

Dans la base des recettes, les plantes suivantes ont été identifiées comme utilisées en tant qu'ingrédients : cannelle, fenugrec et câpre. Ces ingrédients sont un ingrédient direct des recettes listées dans le Tableau 18 et interviennent à ce titre dans l'ensemble des recettes listées dans l'annexe 2.

Tableau 18. Liste des recettes intégrant comme ingrédient direct les plantes pouvant contenir de la coumarine, d'après la base des recettes de l'étude INCA3

INGREDIENT	RECETTE DIRECTE
cannelle	BAKLAVA
cannelle	BISCUIT CROQUANT A LA CASSONNADE TYPE SPECULOOS
cannelle	BRIOUAT A L'AGNEAU
cannelle	COMPOTE DE POIRE (SANS SUCRE AJOUTE)
cannelle	COMPOTE DE POMME (A TENEUR REDUITE EN SUCRE)
cannelle	COMPOTE DE POMME (SUCRE AVEC UN EDULCORANT NATUREL TYPE STEVIA)
cannelle	CORNE DE GAZELLE
cannelle	FEUILLETE A LA VIANDE
cannelle	GALETTE DES ROIS A LA POMME
cannelle	LAIT AU THE
cannelle	MAKROUT
cannelle	MASSALE
cannelle	MELANGE D'EPICES POUR COUSCOUS
cannelle	MELANGE 4 EPICES
cannelle	MELANGE 5 EPICES

INGREDIENT	RECETTE DIRECTE
cannelle	MELANGE D'EPICES POUR TANDOORI
cannelle	NONETTE
cannelle	PAIN D'EPICES
cannelle	PASTILLA AU POULET
cannelle	PATE DE DATTES
cannelle	PUNCH COCO
cannelle	RAS-EL-HANOUT (MELANGES D'EPICES)
cannelle	RATATOUILLE (COURGETTE, TOMATE, POMME DE TERRE)
cannelle	SAMOUSSA AUX LEGUMES
cannelle	SAUCE BOLOGNAISE (SANS MG)
cannelle	SAUCE WORCESTERSHIRE
cannelle	SIROP DE SUCRE DE CANNE TYPE CANADOU
cannelle	SOUPE CHORBA MAROCAINE
cannelle	SOUPE HARIRA MAROCAINE
cannelle	TAJINE D'AGNEAU AUX PRUNEAUX
cannelle	TAJINE DE BOEUF
cannelle	TARTE TATIN AUX POMMES
cannelle	TERRINE DE VOLAILLE
cannelle	TRAVERS CAMELISE DE PORC
capre	SAUCE GRIBICHE
capre	TAPENADE D'OLIVE
capre	SAUCE TARTARE (MAYONNAISE, HERBES, CÂPRES)
fenugrec	BSISSA
fenugrec	MASSALE

Remarque : la base de recettes n'étant constituée que de recettes déclarées faites maison, elle ne permet pas d'identifier les aliments industriels qui contiendraient des plantes contenant de la coumarine. Ceux-ci seront identifiés à partir de la base OQALI. Toutefois, par défaut, les recettes fait-maison sont aussi appliquées aux recettes industrielles pour s'assurer de bien couvrir toutes les sources possibles de coumarine.

3.1.3 Plantes consommées sous forme d'ingrédients de denrées alimentaires industrielles (base Oqali)

Dans la base des produits industriels Oqali, les plantes suivantes ont été identifiées comme utilisées en tant qu'ingrédients : cannelle, fenugrec, câpre et lavande, seules ou combinées. La liste des familles de produits industriels contenant ces ingrédients consommés dans l'étude INCA3 est détaillée en Annexe 3.

3.1.4 Plantes pouvant contenir de la coumarine utilisées comme ingrédients de compléments alimentaires (base des compléments alimentaires)

Enfin, à partir des données disponibles dans la base de composition des compléments alimentaires, 52 ingrédients et constituants différents ont été identifiés comme pouvant correspondre à la liste des plantes du tableau 1. Parmi ceux-ci, 29 ont été retenus par les experts rapporteurs de la saisine. Ils sont listés dans le Tableau 19. Ces ingrédients et constituants sont constitutifs des 5 produits listés dans le Tableau 20, déclarés consommés dans l'étude INCA3. Chaque produit n'a été cité qu'une seule fois dans l'étude INCA3.

Tableau 19 . Liste des ingrédients de compléments alimentaires susceptibles de contenir de la coumarine retenus dans le cadre de l'AST

LIBELLE DE L'INGREDIENT	RETENU par les experts	LIBELLE DE L'INGREDIENT	RETENU par les experts
AROME : CANNELLE	X	MELISSE	
AROME NATUREL : CITRON MELISSE		MELISSE OFFICINALE (FEUILLE MONDEE)	
CANNELLE	X	POUDRE DE GRAINE DE FENUGREC	X
CANNELLE	X	TRIGONELLA FOENUM GRAECUM	
CANNELLE TEINTURE	X	TEINTURE DE PLANTES (ALCOOL, SAUGE OFFICINALE, THYM VRAI, LAVANDE)	X
CINNAMOMUM ZEYLANICUM	X	ACIDE 3 P COUMAROYL QUINIQUE	
EXTRAIT DE CANNELLE	X	ACIDE 4 P COUMARIQUE QUINIQUE	
EXTRAIT DE FENUGREC	X	ACIDE 4 P COUMAROYL QUINIQUE	
EXTRAIT DE FEUILLES DE MELISSE (MELISSA OFFICINALIS)		ACIDE 5 P COUMARIQUE QUINIQUE	
EXTRAIT DE FEUILLES DE MELISSE (MELISSA OFFICINALIS) (MALTODEXTRINE)		ACIDE 7 P COUMAROYL GLUCOSE	
EXTRAIT DE FEVES TONKA	X	ACIDE CINNAMOYL GLUCOSE	
EXTRAIT DE MELILOT	X	ACIDE COUMARIQUE QUINIQUE	
EXTRAIT DE MELISSE (MELISSA OFFICINALIS)		ACIDE COUMAROYL GLUCOSE	
EXTRAIT HYDROGLYCERINE DE PLANTES : FENUGREC, SPIRULINE, CURCUMA, GINGEMBRE, CHICOREE, CRESSON	X	ACIDE P COUMARIQUE	
EXTRAIT SEC D ECORCE DE CANNELLE DE CEYLAN CINNAMOMUM ZEYLANICUM : SUPPORT MALTODEXTRINE	X	ACIDE TRANS CINNAMIQUE	
EXTRAIT SEC DE MELISSE		CANNELLE DE CEYLAN	X
FENUGREC	X	CANNELIER DE CEYLAN (EC)	X
FEUILLE DE MELISSE		COUMARINE ET DERIVES COUMARINIQUES	X
HUILE ESSENTIELLE DE CANNELLE	X	COUMARINES ET DERIVES COUMARINIQUES	X
HUILE ESSENTIELLE DE CANNELLE DE CEYLAN	X	DERIVES COUMAROYL QUINIC	
HUILE ESSENTIELLE DE DE CANNELLE DE CEYLAN	X	DERIVES DE L ACIDE COUMARIQUE	
HUILE ESSENTIELLE DE LAVANDE	X	EXTRAIT DE CANNELLE	X
LAVANDE	X	EXTRAIT DE FENUGREC (TRIGONELLA FOENUM GRAECUM)	X
MELANGE D HUILES ESSENTIELLES : HUILE ESSENTIELLE DE MENTHE POIVREE, HUILE ESSENTIELLE DE GIROFLE, HUILE ESSENTIELLE DE THYM, HUILE ESSENTIELLE DE LAVANDE, HUILE ESSENTIELLE DE CANNELLE DE CEYLAN	X	EXTRAIT DE FEUILLES DE MELISSE EQUIVALENT PLANTE SECHE	
MELILOT, EXTRAIT SEC	X	EXTRAIT DE MELISSE	
		EXTRAIT DE MELISSE (EQUIVALENT PLANTE SECHE) POUR GELULE BLEUE NUIT	
		HYDROXYCINNAMIQUES TOTAL (DERIVES)	X
		LAVANDE	X
		MELISSE	
		POUDRE DE FEUILLE DE MELISSE	

Tableau 20. Compléments alimentaires consommés dans l'étude INCA3 dont l'un des ingrédients est une plante pouvant contenir de la coumarine

Type de produit	Code du produit	Nom du produit	Nom de l'industriel	Ingrédients entrant dans la composition du produit
Complément alimentaire	308	AROMA VITAL AMPOULES TONUS	OMEGA PHARMA N.V.	CINNAMOMUM ZEYLANICUM
Complément alimentaire	59	COMPLEXE GLYCEMIE CANNELLE CHROME ZINC	FLEURANCE NATURE	EXTRAIT SEC D'ECORCE DE CANNELLE DE CEYLAN CINNAMOMUM ZEYLANICUM ; SUPPORT MALTODEXTRINE ; POUDRE DE GRAINE DE FENUGREC TRIGONELLA FOENUM GRAECUM
Complément alimentaire	301	OLEACAPS AUX HUILES ESSENTIELLES	PRANAROM INTERNATIONAL	CANNELIER DE CEYLAN (EC)
Complément alimentaire	71	PEDIAKID APPETIT TONUS SIROP GOUT FRAMBOISE	INELDA	FENUGREC
Complément alimentaire	103	SIROP D HIVER A LA PROPOLIS BIO APAISANT_	-	LAVANDE

Compte tenu du faible nombre d'acte de consommation, les apports en coumarine issus des CA ne seront pas pris en compte pour l'estimation de l'exposition de la population.

3.2 Estimation de l'exposition à la coumarine de la population française (hors CA)

A partir de l'ensemble des données préalablement décrites, l'exposition a été estimée chez les enfants d'une part et les adultes d'autre part, selon les deux méthodes de sélection des actes de consommation (A et B) et les deux scénarios d'exposition (1 et 2). Le Tableau 10 indique les résultats pour la population totale et le Tableau 11 chez les seuls exposés uniquement.

- Dans la population totale :

Tableau 21. Description de l'exposition à la coumarine (en mg/j/kg p.c.) de la population française totale, estimée à partir des données de consommation de l'étude INCA3, selon deux scénarios d'exposition et deux méthodes de sélection des actes de consommation

	Effectif	Méthode	Scénario	Moyenne	Médiane	P75	P95
Adultes	2121	A	1	0,00161	0,00000	0,00015	0,00766
			2	0,00155	0,00000	0,00014	0,00766
		B	1	0,00215	0,00000	0,00041	0,01207
			2	0,00205	0,00000	0,00033	0,01041
Enfants	1993	A	1	0,00210	0,00000	0,00028	0,00939
			2	0,00191	0,00000	0,00028	0,00684
		B	1	0,00413	0,00009	0,00284	0,01666
			2	0,00304	0,00009	0,00159	0,01277

La méthode de sélection des actes de consommation jour sur l'estimation de l'exposition journalière moyenne à la coumarine, celle-ci étant plus élevée avec la méthode B. En revanche, l'exposition varie peu avec le scénario d'exposition : elle est légèrement supérieure en appliquant les teneurs réglementaires. Ainsi, l'estimation de l'exposition journalière moyenne à la coumarine varie entre :

- $1,6 \cdot 10^{-3}$ mg/j/kg p.c. (méthode A) et $2,2 \cdot 10^{-3}$ mg/j/kg p.c. (méthode B) chez les adultes ;
- $1,9 \cdot 10^{-3}$ mg/j/kg p.c. (méthode A) et $4,1 \cdot 10^{-3}$ mg/j/kg p.c. (méthode B) chez les enfants.

Chez les adultes, le 95^{ème} centile s'établit à environ 0,008 mg/j/kg p.c. pour la méthode A et 0,012 mg/j/kg p.c. pour la méthode B chez les adultes. Chez les enfants, le 95^{ème} centile varie selon le scénario entre 0,007 et 0,009 mg/j/kg p.c. pour la méthode A et entre 0,013 et 0,017 mg/j/kg p.c. pour la méthode B.

- **Chez les seuls exposés :**

Tableau 22. Description de l'exposition à la coumarine (en mg/j/kg p.c.) des seuls exposés, estimée à partir des données de consommation de l'étude INCA3, selon deux scénarios d'exposition et deux méthodes de sélection des actes de consommation

	Effectif	Méthode	Scénario	Moyenne	Médiane	P75	P95
Adultes	861	A	1	0,00404	0,00026	0,00199	0,01977
			2	0,00388	0,00025	0,00145	0,01977
		B	1	0,00484	0,00073	0,00288	0,01977
			2	0,00463	0,00053	0,00277	0,02127
Enfants	944	A	1	0,00482	0,00037	0,00128	0,01742
			2	0,00437	0,00036	0,00103	0,01743
		B	1	0,00756	0,00213	0,00724	0,02521
			2	0,00556	0,00112	0,00515	0,02006

Chez les seuls exposés, l'exposition journalière moyenne se situe à :

- environ $4,0 \cdot 10^{-3}$ mg/j/kg p.c. (méthode A) et $4,7 \cdot 10^{-3}$ mg/j/kg p.c. (méthode B) chez les adultes ;
- entre $4,4 \cdot 10^{-3}$ et $4,8 \cdot 10^{-3}$ mg/j/kg p.c. (méthode A) et $5,6 \cdot 10^{-3}$ et $7,6 \cdot 10^{-3}$ mg/j/kg p.c. (méthode B) chez les enfants.

Le 95^{ème} centile chez les seuls exposés s'élève au maximum à 0,021 mg/j/kg p.c. chez les adultes et 0,025 mg/j/kg p.c. chez les enfants.

3.3 Estimation des taux de dépassement des seuils fixés pour les risques chroniques et aigu dans la population française

Avec la méthode A, environ 40% des adultes et 43% des enfants sont exposés à la coumarine via leur alimentation (hors CA). Les taux d'exposition sont supérieurs avec la méthode B : 44% chez les adultes et 55% chez les enfants. En revanche, moins de 0,5% des individus atteignent les seuils fixés pour le risque chronique ou aigu (Tableau 12) quels que soient la méthode de sélection ou le scénario d'exposition.

Tableau 23. Taux d'individus exposés et taux de dépassement des seuils définis pour le risque chronique et le risque aigu au sein de la population française, à partir des données de consommation de l'étude INCA3 et selon deux scénarios

	N	Méthode	Taux d'individus exposés		Taux de dépassement du seuil « risque chronique » (DJA)		Taux de dépassement du seuil « risque aigu » (3xDJA)	
			Scénario 1	Scénario 2	Scénario 1	Scénario 2	Scénario 1	Scénario 2
Adultes	2121	A	39,9% [37,1-42,9]	39,9% [37,1-42,9]	0,2% [0,03-0,9] (n=4)	0,2% [0,03-0,9] (n=4)	0%	0%
		B	44,3% [41,3-47,2]	44,3% [41,3-47,2]	0,2% [0,03-0,9] (n=4)	0,2% [0,03-0,9] (n=4)	0%	0%
Enfants	1993	A	43,6% [40,4-46,8]	43,6% [40,4-46,8]	0,2%	0,2% [0,04-0,7]	0,04% [0,01-0,2]	0,04% [0,01-0,2]

					[0,04-0,7] (n=3)	(n=3)	(n=2)	(n=2)
		B	54,7% [51,2-58,1]	54,7% [51,2-58,1]	0,4% [0,2-1,1] (n=7)	0,2% [0,05-0,7] (n=3)	0,04% [0,01-0,2] (n=2)	0,04% [0,01-0,2] (n=2)

3.4 Identification des aliments contribuant à l'exposition à la coumarine

Les principaux groupes d'aliments contribuant à plus de 5% aux apports en coumarine sont par ordre décroissant :

- Chez les adultes :
 - o Les **condiments, herbes, épices et sauces**, à hauteur de 50% (méthode B) à 60% (méthode A) ;
 - o Les **viennoiseries, pâtisseries, gâteaux et biscuits sucrés**, à hauteur de 15% (méthode B) à 19% (méthode A) ;
 - o Les **plats à base de viandes**, à hauteur de 10% (méthode B uniquement) ;
 - o Les **boissons chaudes**, à hauteur de 10% (méthode B uniquement) ;
 - o Les **soupes et bouillons**, à hauteur de 5% (méthode B uniquement).
- Chez les enfants :
 - o Les **condiments, herbes, épices et sauces**, à hauteur de 19-25% (méthode B) à environ 35% (méthode A) ;
 - o Les **boissons chaudes**, à hauteur de 21 à 28% (méthode B uniquement) ;
 - o Les **viennoiseries, pâtisseries, gâteaux et biscuits sucrés**, à hauteur de 15% (méthode B) à 21-28% (méthode A) ;
 - o Les **céréales pour petit-déjeuner**, à hauteur de 10% (méthode B – scénario 1 uniquement) ;
 - o Les **noix, graines et oléagineux** à hauteur de 8% (méthode A) et 5% (méthode B) ;
 - o Les **lait et boissons infantiles** (méthode B, scénario 1 uniquement) à hauteur de 13%.

Les expositions moyennes et contributions associés à chaque groupe d'aliments sont détaillées dans les annexes 4 (adultes) et 5 (enfants).

La méthode de sélection des actes de consommations B a un impact fort sur les groupes identifiés, avec une contribution beaucoup plus élevée des boissons chaudes (chocolat chaud), ainsi que des céréales de PDJ chez les enfants. La méthode A, tenant compte des informations recueillies sur la nature des aliments, paraît plus proche de la réalité des aliments contributeurs de l'apport en coumarine de la population.

3.5 Description des individus exposés

Les caractéristiques des individus exposés selon les deux méthodes de sélection des actes de consommation (A et B) et les deux scénarios d'exposition (1 et 2) sont décrites dans le Tableau 13 pour les adultes et dans le ns (*non significatif*) ; *** ($p < 0,001$)

Tableau 14 pour les enfants.

A noter que les individus exposés sont les mêmes quel que soit le scénario d'exposition. Ils diffèrent uniquement selon la méthode de sélection des actes de consommation.

Les résultats montrent que seul l'âge est associé au fait d'être exposé à la coumarine :

- Chez les adultes : une part plus élevée d'individus âgés de 18 à 44 ans et une moindre part des individus âgés de 45 à 64 ans ou de 65 à 79 ans figurent parmi les exposés ;
- Chez les enfants : une part plus élevée d'individus âgés de 4 à 6 ans figure parmi les exposés.

Tableau 24. Caractéristiques des adultes exposés à la coumarine dans la population vivant en France, à partir des données de consommation de l'étude INCA3 et selon deux scénarios

Variable	Modalités	n	Méthode A (scénario 1 ou 2)			Méthode B (scénario 1 ou 2)		
			Pop. exposée	Pop non-exposée	Test	Pop. exposée	Pop non-exposée	Test
Age	18-44 ans	783	56,2% [51,2-61,2]	39,0% [34,9-43,4]	***	57,5% [52,7-62,2]	36,7% [32,8-40,8]	***
	45-64 ans	827	31,0% [26,5-35,9]	40,2% [35,5-45,1]		31,2% [26,9-35,8]	40,8% [36,4-45,4]	
	65-79 ans	511	12,8% [10,3-15,6]	20,8% [18,3-23,5]		11,4% [9,2-13,9]	22,5% [19,9-25,4]	
Sexe	Homme	887	47,4% [43,2-51,6]	49,2% [45,8-52,7]	ns	48,5% [44,4-52,6]	48,5% [44,8-52,3]	ns
	Femme	1234	52,6% [48,4-56,8]	50,8% [47,3-54,2]		51,5% [47,8-55,6]	51,5% [47,8-55,2]	
Région	Ile-de-France	262	13,6% [10,6-17,3]	18,3% [15,0-22,0]	ns	14,2% [11,4-17,6]	18,1% [14,4-22,6]	ns
	Nord-Ouest	466	19,1% [14,0-25,5]	20,3% [15,4-26,3]		19,4% [14,3-25,8]	20,1% [15,2-26,2]	
	Nord-Est	517	31,2% [25,5-37,5]	25,0% [20,0-30,7]		30,4% [24,9-36,6]	25,1% [20,0-31,0]	
	Sud-Est	473	19,4% [14,1-26,3]	18,1% [14,0-23,0]		18,7% [13,5-25,4]	18,5% [14,3-23,7]	
	Sud-Ouest	403	16,7% [12,0-22,7]	18,4% [13,9-24,1]		17,2% [12,7-22,9]	18,2% [13,4-24,2]	

Tableau 25. Caractéristiques des enfants exposés à la coumarine dans la population vivant en France, à partir des données de consommation de l'étude INCA3 et selon deux scénarios

Variable	Modalités	n	Méthode A (scénario 1 ou 2)			Méthode B (scénario 1 ou 2)		
			Pop. exposée	Pop non-exposée	Test	Pop. exposée	Pop non-exposée	Test
Age	0-11 mois	59	1,5% [0,4-5,4]	7,2% [5,1-10,3]	**	1,3% [0,4-4,3]	8,9% [6,3-12,5]	***
	1-3 ans	159	13,6% [9,9-18,4]	18,2% [14,3-23,0]		14,1% [10,8-18,2]	18,8% [14,1-24,6]	
	4-6 ans	345	20,3% [17,0-24,0]	15,3% [12,9-18,1]		21,1% [18,2-24,4]	13,0% [10,5-16,1]	
	7-10 ans	481	22,8% [19,3-26,9]	22,4% [19,2-26,0]		23,3% [20,1-26,8]	21,8% [18,1-26,1]	
	11-14 ans	543	26,1% [21,8-30,9]	20,4% [17,6-23,5]		24,1% [20,3-28,3]	21,4% [18,0-25,3]	
	15-17 ans	406	15,7% [12,8-19,1]	16,4% [13,6-19,7]		16,2% [13,4-19,3]	16,0% [13,0-19,6]	
Sexe	Garçon	1020	51,6% [46,8-56,3]	50,8% [46,3-55,3]	ns	50,6% [46,5-54,7]	51,8% [46,5-57,0]	ns
	Fille	973	48,4% [43,7-53,2]	49,2% [44,7-53,7]		49,4% [45,3-53,5]	48,2% [43,0-53,5]	
Région	Ile-de-France	302	17,3%	17,2%	ns	18,9%	15,2%	ns

Variable	Modalités	n	Méthode A (scénario 1 ou 2)			Méthode B (scénario 1 ou 2)		
			Pop. exposée	Pop non-exposée	Test	Pop. exposée	Pop non-exposée	Test
			[12,9-22,7]	[14,0-20,9]		[14,8-23,9]	[11,5-19,8]	
	Nord-Ouest	455	19,0% [14,1-25,0]	20,7% [15,5-27,3]		20,0% [15,2-26,0]	19,9% [14,5-26,7]	
	Nord-Est	516	28,4% [22,5-35,3]	26,7% [21,2-33,2]		27,2% [21,7-33,6]	27,8% [21,6-35,0]	
	Sud-Est	416	18,5% [13,2-25,2]	20,5% [16,0-25,9]		17,9% [13,2-23,9]	21,7% [16,8-27,6]	
	Sud-Ouest	304	16,8% [12,2-22,9]	14,9% [11,2-19,4]		16,0% [11,5-21,7]	15,4% [11,4-20,6]	

4. Limites des résultats

Les données utilisées pour les calculs d'exposition sont les données observées à partir de 3 jours de consommation alimentaire. De plus, l'estimation de l'exposition se fonde sur un nombre limité d'observations (2788 pour la méthode A et 3578 pour la méthode B). Il est donc possible qu'elle ne reflète pas exactement la consommation usuelle sur longue période de la population et son niveau d'exposition habituelle. Si la valeur d'exposition moyenne est a priori robuste, il est fort probable que les centiles élevés sont sur-estimés. De la même manière, compte tenu du faible nombre d'actes de consommation, les résultats sur les aliments contributeurs sont également susceptibles d'être très sensibles à certaines quantités très élevées relevées chez certains individus.

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

Annexe AST 1 : Aliments cités dans l'étude INCA3 correspondant aux plantes pouvant contenir de la coumarine

CATEGORIE ALIMENTAIRE COUMARINE	CODE ALIMENT INCA3	LIBELLE ALIMENT INCA3	INGREDIENT CARACTERISTIQUE (FACETTE 06)	CODE RECETTE STANDARD	LIBELLE RECETTE STANDARD	NB CITATION A	NB CITATION B
1	2896	cheesecake	spéculoos			2	2
1	1382	macaron fourré	caramel au beurre salé ; spéculoos			-	1
1	1843	pain d'épices enrichi en vitamines				-	1
2	587	céréale petit déjeuner n.s.	cannelle	2917	chocolat chaud à base de lait	1	1
2	587	céréale petit déjeuner n.s.	cannelle			4	4
2	597	muesli n.s.	miel ; banane ; kiwi ; cannelle			1	1
2	3432	muesli floconneux type spécial muesli	chocolat sans précision ; pépite de chocolat ; noisette ; vanille ; miel ; cannelle			1	1
3	4244	cupcake	spéculoos			1	1
4	416	crème dessert type danette	spéculoos			1	1
4	416	crème dessert type danette	vanille ; spéculoos			1	1
4	443	gâteau de riz	cannelle			3	3
4	1292	tarte aux fruits (fruits seuls sans crème)	prune noire (quetsche) ; cannelle			1	1
4	1292	tarte aux fruits (fruits seuls sans crème)	prune sans précision ; spéculoos			1	1
4	1345	biscuit sec n.s.	cannelle			1	1
4	1921	beignet sucré fourré à la compote de fruits	pomme ; cannelle			1	1
4	1953	cake sucré n.s.	cannelle ; carotte			3	3
4	1953	cake sucré n.s.	orange ; vanille ; noisette ; cannelle ; carotte ; noix de muscade			1	1
4	2140	glace (crème glacée) type buche	prune noire (quetsche) ; cannelle			1	1
4	2296	glace au yaourt	pistache ; spéculoos			1	1
4	3343	macaron non fourré	amande ; cannelle			1	1
4	4012	tarte aux fruits n.s.	pomme ; cannelle			1	1
4	4039	tiramisu aux fruits	citron ; spéculoos			1	1
4	4039	tiramisu aux fruits	fraise ; spéculoos			2	2
4	4039	tiramisu aux fruits	framboise ; spéculoos			1	1
4	4039	tiramisu aux fruits	spéculoos			1	1
4	2953	compote (de fruits)	pomme ; figue ; cannelle			-	1
4	3004	glace (crème glacée) en bac ou pot	café ; spéculoos			-	1
4	3004	glace (crème glacée) en bac ou pot	caramel ; spéculoos			-	2
4	3004	glace (crème glacée) en bac ou pot	fraise ; spéculoos			-	1

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

CATEGORIE ALIMENTAIRE COUMARINE	CODE ALIMENT INCA3	LABELLE ALIMENT INCA3	INGREDIENT CARACTERISTIQUE (FACETTE 06)	CODE RECETTE STANDARD	LABELLE RECETTE STANDARD	NB CITATION A	NB CITATION B
4	3004	glace (crème glacée) en bac ou pot	spéculoos			-	3
4	3004	glace (crème glacée) en bac ou pot	spéculoos ; cookie			-	1
4	3004	glace (crème glacée) en bac ou pot	vanille ; spéculoos			-	1
4	3023	flan gélifié	spéculoos			-	2
5	2468	cannelle		6060	tomate farcie à la viande hachée	1	1
5	2468	cannelle		9014	tajine de boeuf	1	1
5	2468	cannelle		9032	tajine d'agneau aux pruneaux	1	1
5	2468	cannelle		9033	tajine d'agneau aux légumes	1	1
5	2468	cannelle		9052	poulet au coco et curry	1	1
5	2468	cannelle		9055	sauté de dinde aux champignons	1	1
5	2468	cannelle		9524	tajine aux légumes	1	1
5	2468	cannelle		9561	gratin de pommes de terre et légumes à la viande/volaille	2	2
5	2468	cannelle				46	46
6	1492	thé noir	cannelle			1	1
6	1492	thé noir	orange ; cannelle			15	15
6	1492	thé noir	orange ; épices sans précision ; cannelle			1	1
6	1496	infusion	cannelle			1	1
6	1496	infusion	cannelle ; chocolat sans précision			1	1
6	1496	infusion	cannelle ; fruit ou écorce confit(e) sans précision ; gingembre			3	3
6	1496	infusion	citron ; cannelle ; clou de girofle			1	1
6	1496	infusion	fleur d'oranger ; cannelle			1	1
6	1496	infusion	fruit sans précision ; pomme ; cannelle			3	3
6	1496	infusion	menthe ; cannelle			3	3
6	1496	infusion	menthe ; églantier ; orange ; cannelle			1	1
6	1496	infusion	menthe ; églantier ; réglisse ; orange ; cannelle			1	1
6	1496	infusion	menthe ; épices sans précision ; cannelle			1	1
6	1496	infusion	miel ; orange ; cannelle ; gingembre			1	1
6	1496	infusion	mélisse ; cannelle ; cardamome			1	1
6	1496	infusion	mélisse ; orange ; cannelle ; amande ; clou de girofle ; cardamome			3	3

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

CATEGORIE ALIMENTAIRE COUMARINE	CODE ALIMENT INCA3	LABELLE ALIMENT INCA3	INGREDIENT CARACTERISTIQUE (FACETTE 06)	CODE RECETTE STANDARD	LABELLE RECETTE STANDARD	NB CITATION A	NB CITATION B
6	1496	infusion	mélisse ; tilleul ; mûre ; cannelle ; plante sans précision ; fleur ; réglisse			1	1
6	1496	infusion	orange ; cannelle			5	5
6	1496	infusion	orange ; cannelle ; plante sans précision			1	1
6	1496	infusion	pomme ; cannelle			20	20
6	1496	infusion	verveine ; fenouil ; camomille ; pétale de rose ; fleur d'oranger ; cannelle			1	1
6	1496	infusion	verveine ; plante sans précision ; fenouil ; camomille ; pétale de rose ; orange ; cannelle			2	2
6	2455	thé vert	agrume sans précision ; cannelle			3	3
6	2455	thé vert	cannelle			9	9
6	2455	thé vert	citron ; cannelle ; gingembre			1	1
6	2500	thé n.s.	cannelle			4	4
6	2500	thé n.s.	miel ; citron ; cannelle			1	1
6	2500	thé n.s.	orange ; cannelle			5	5
6	4032	thé blanc	cannelle			1	1
6	4033	thé rouge	cannelle			1	1
6	4033	thé rouge	fruit rouge sans précision ; cannelle			1	1
7	1414	sirop de fruits ou plantes à diluer type teisseire	cannelle	4256	eau au sirop type menthe à l'eau	2	2
7	4256	eau au sirop type menthe à l'eau	cannelle	4256	eau au sirop type menthe à l'eau	2	2
7	1676	sauce chaude n.s.	tomate ; olive verte ; thon ; câpre	6037	pate alimentaire autre sauce	1	1
7	51	câpre		9018	blanquette de veau	1	1
7	5012	fenugrec		9086	salade de poisson	1	1
7	51	câpre		9183	salade de pâte au thon crudités	1	1
7	1756	sauce tartare (mayonnaise, herbes, câpres)	mayonnaise ; herbe sans précision ; câpre	9240	filet o fish	6	6
7	1756	sauce tartare (mayonnaise, herbes, câpres)	mayonnaise ; herbe sans précision ; câpre	9257	burger végétal curry	1	1
7	51	câpre		9389	salade grecque	1	1
7	51	câpre		9399	salade césar au poulet	1	1
7	51	câpre		9517	salade de pâte au jambon	2	2
7	51	câpre		9519	salade de crudités	1	1
7	51	câpre		9566	salade au surimi	1	1

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

CATEGORIE ALIMENTAIRE COUMARINE	CODE ALIMENT INCA3	LIBELLE ALIMENT INCA3	INGREDIENT CARACTERISTIQUE (FACETTE 06)	CODE RECETTE STANDARD	LIBELLE RECETTE STANDARD	NB CITATION A	NB CITATION B
7	51	câpre				5	5
7	1134	confiture de fruits	pomme ; cannelle			1	1
7	1371	chewing gum	cannelle			1	1
7	1676	sauce chaude n.s.	tomate ; oignon ; cumin ; cannelle			1	1
7	1756	sauce tartare (mayonnaise, herbes, câpres)	mayonnaise ; herbe sans précision ; câpre			5	14
7	1885	chocolat en tablette au lait	spéculoos			2	2
7	3402	miel de lavande				37	37
7	3790	sauce froide n.s.	ail ; vinaigre ; anchois ; câpre			1	1
7	4097	vin de fruits	vanille ; cannelle ; noix			1	1
7	4349	pizza	mozzarella ; champignon de Paris ; poivron rouge ; olive noire ; câpre			1	1
7	4349	pizza	tomate ; mozzarella ; champignon sans précision ; jambon ; poivron jaune ; poivron vert ; poivron rouge ; câpre			1	1
7	4350	cake salé	courge sans précision ; gingembre ; cannelle			2	2
7	5012	fenugrec				1	1
7	5018	fève de tonka				1	1

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

Annexe AST 2. Liste des recettes maison consommées dans l'étude INCA3, et intégrant comme ingrédient direct ou indirect les plantes pouvant contenir de la coumarine d'après la base des recettes de l'étude INCA3

CATEGORIE ALIMENTAIRE COUMARINE	CODE ALIMENT INCA3	LIBELLE ALIMENT INCA3	CODE RECETTE	LIBELLE RECETTE	INGREDIENT RECHERCHE	NB CITATION A	NB CITATION B
1	1274	pain d'épices	CL00516	PAIN D'EPICES	cannelle	22	44
1	1913	biscuit croquant à la cassonade type spéculoos	AF00514	BISCUIT TYPE SPECULOOS	cannelle	2	2
1	3457	nonette	CL00514	NONETTE	cannelle	3	3
4	1293	tarte aux fruits type tatin	DM00550	TARTE TATIN AUX POMMES	cannelle	16	16
4	1296	baklava	ME00711	BAKLAVA	cannelle	1	1
4	2194	corne de gazelle	ME00689	CORNE DE GAZELLE	cannelle	3	3
4	2953	compote (de fruits)	ES00573	COMPOTE DE POMME (SUCRE AVEC UN EDULCORANT NATUREL TYPE STEVIA)	cannelle	2	2
4	2953	compote (de fruits)	JG00545	COMPOTE DE POIRE (SANS SUCRE AJOUTE)	cannelle	6	6
4	3350	makrout	ME00695	MAKROUT	cannelle	3	3
4	3540	pâte à tartiner au spéculoos	MB00569	PATE A TARTINER AU SPECULOOS	cannelle	10	10
4	4242	galette des rois aux fruits	JG00502	GALETTE DES ROIS A LA POMME	cannelle	9	9
5	3383	mélange d'épices pour tandoori	ES00554	MELANGE D'EPICES POUR TANDOORI	cannelle	4	4
5	3385	mélange d'épices pour couscous	ME00772	RAS-EL-HANOUT (MELANGES D'EPICES)	cannelle	20	20
5	3390	mélange 5 épices	JRETY00499	MELANGE 5 EPICES	cannelle	4	4
5	3391	mélange 4 épices	SC00500	MELANGE 4 EPICES	cannelle	17	18
6	5022	lait au thé	ES00574	LAIT AU THE	cannelle	1	1
7	898	saucisse n.s.	ES00536	SAUCISSE (PORC)	cannelle	230	227
7	898	saucisse n.s.	ES00537	SAUCISSE (PORC, BOEUF)	cannelle	4	4
7	898	saucisse n.s.	ME00769	SAUCISSE (VOLAILLE)	cannelle	12	12
7	898	saucisse n.s.	ME00770	SAUCISSE (BOEUF)	cannelle	6	6
7	899	chair à saucisse	ES00580	CHAIR A SAUCISSE	cannelle	155	153
7	919	galantine	MB00510	GALANTINE	cannelle	4	4
7	920	jambonneau pané	ME00775	JAMBONNEAU PANE	cannelle	5	5
7	922	mortadelle	ME00776	MORTADELLE	cannelle	25	24
7	937	pâté n.s.	ES00530	PATE (PORC, CANARD)	cannelle	55	55

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

CATEGORIE ALIMENTAIRE COUMARINE	CODE ALIMENT INCA3	LIBELLE ALIMENT INCA3	CODE RECETTE	LIBELLE RECETTE	INGREDIENT RECHERCHE	NB CITATION A	NB CITATION B
7	938	terriner de viande	ME00567	TERRINE DE PORC	cannelle	1	1
7	938	terriner de viande	ME00567	TERRINE DE PORC	cannelle	15	15
7	938	terriner de viande	ME00568	TERRINE DE VOLAILLE	cannelle	7	7
7	942	pâté forestier (foie et champignons)	ME00537	PATE FORESTIER (FOIE ET CHAMPIGNONS)	cannelle	2	1
7	942	pâté forestier (foie et champignons)	ME00537	PATE FORESTIER (FOIE ET CHAMPIGNONS)	cannelle	1	1
7	943	pâté en croûte	ME00604	PATE EN CROUTE	cannelle	63	63
7	950	saucisson à l'ail	ES00535	SAUCISSON A L'AIL	cannelle	64	63
7	1227	sirop de sucre de canne type canadou	JG00538	SIROP DE SUCRE DE CANNE TYPE CANADOU	cannelle	8	8
7	1731	ketchup	ME00665	KETCHUP	cannelle	940	878
7	1761	sauce gribiche	MVB00507	SAUCE GRIBICHE	câpre	1	1
7	1860	feuilleté à la viande	ME00590	FEUILLETE A LA VIANDE	cannelle	4	4
7	1860	feuilleté à la viande	ME00590	FEUILLETE A LA VIANDE	cannelle	9	9
7	1867	samossa au poulet	ME00572	SAMOUSSA AU POULET	cannelle	7	7
7	1888	brochette de porc	CL00511	BROCHETTE DE PORC	cannelle	10	10
7	1906	boulette de viande	ME00509	BOULETTE DE PORC ET DE BOEUF	cannelle	9	9
7	1906	boulette de viande	ME00510	BOULETTE DE PORC	cannelle	11	11
7	2363	sauce barbecue	MVB00506	SAUCE BARBECUE	cannelle	46	46
7	2414	ravioli	DM00507	RAVIOLI AU FROMAGE	cannelle	2	2
7	2414	ravioli	DM00507	RAVIOLI AU FROMAGE	cannelle	24	24
7	2781	boudin antillais	ME00648	BOUDIN ANTILLAIS	cannelle	5	5
7	2839	canard entier laqué	ME00551	CANARD ENTIER LAQUE	cannelle	4	4
7	3083	farce aux marrons	ME00650	FARCE AUX MARRONS	cannelle	2	2
7	3430	moutarde à l'ancienne	MB00509	MOUTARDE A L'ANCIENNE	cannelle	88	88
7	3653	travers caramélisé de porc	ME00569	TRAVERS CAMELISE DE PORC	cannelle	4	4
7	3695	purée (légumes)	MB00518	PUREE DE BROCOLI	cannelle	14	14
7	3722	ratatouille	ME00552	RATATOUILLE (COURGETTE, TOMATE, POMME DE TERRE)	cannelle	7	7
7	3783	samossa au boeuf	ME00570	SAMOUSSA AU BOEUF	cannelle	16	16

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

CATEGORIE ALIMENTAIRE COUMARINE	CODE ALIMENT INCA3	LIBELLE ALIMENT INCA3	CODE RECETTE	LIBELLE RECETTE	INGREDIENT RECHERCHE	NB CITATION A	NB CITATION B
7	3785	samossa aux légumes	ME00573	SAMOUSSA AUX LEGUMES	cannelle	4	3
7	3807	sauce cocktail (mayonnaise ketchup)	MB00577	SAUCE COCKTAIL	cannelle	9	9
7	3807	sauce cocktail (mayonnaise ketchup)	MB00577	SAUCE COCKTAIL	cannelle	9	9
7	3822	sauce à la crème aux champignons	MB00651	SAUCE A LA CREME AUX CHAMPIGNONS	cannelle	52	52
7	3823	sauce à la crème aux oignons	MB00651	SAUCE A LA CREME AUX CHAMPIGNONS	cannelle	4	4
7	3830	sauce worcestershire	JG00543	SAUCE WORCESTERSHIRE	cannelle	11	11
7	3918	soupe harira marocaine	ME00621	SOUPE HARIRA MAROCAINE	cannelle	3	3
7	3928	soupe chorba marocaine	CL00564	SOUPE CHORBA MAROCAINE	cannelle	12	12
7	4008	tapenade d'olive noire	MB00562	TAPENADE D'OLIVE	câpre	25	25
7	4295	punch planteur	DM00499	PUNCH PLANTEUR A L'ORANGE	cannelle	10	10
7	4296	punch coco	DM00563	PUNCH COCO	cannelle	2	2
7	4299	ti punch	JR00514	TI PUNCH	cannelle	2	2
7	4363	tourte alsacienne (porc oeuf champignon oignon)	JR00521	TOURTE ALSACIENNE (PORC OEUF CHAMPIGNON OIGNON)	cannelle	2	2
7	5078	pain de viande	JR00501	PAIN DE VIANDE	cannelle	1	1
7	5085	gâteau de foie	JR00510	GATEAU DE FOIE	cannelle	1	1
7	5119	bsissa	ES00539	BSISSA	fenugrec	2	2
7	5189	briouat à l'agneau	JR00502	BRIOUAT A L'AGNEAU	cannelle	1	1
7	5200	nem aux légumes	DM00508	NEM AUX LEGUMES	cannelle	1	1
7	5201	pastilla au poulet	JR00517	PASTILLA AU POULET	cannelle	1	1
7	898	saucisse n.s.	ES00536	SAUCISSE (PORC)	cannelle	-	1

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

Annexe AST 3. Liste des produits industriels consommés dans l'étude INCA3, et intégrant comme ingrédient les plantes pouvant contenir de la coumarine d'après la base Oqali

CATEGORIE ALIMENTAIRE COUMARINE	CODE ALIMENT INCA3	LIBELLE ALIMENT INCA3	CODE FAMILLE OQALI	LIBELLE FAMILLE OQALI	INGREDIENT RECHERCHE	NB CITATION A	NB CITATION B
1	1274	pain d'épices	23	Pains d_epices	cannelle	50	28
1	1382	macaron fourré	854	Macarons surgeles	cannelle	1	-
1	1843	pain d'épices enrichi en vitamines	23	Pains d_epices	cannelle	1	-
1	1913	biscuit croquant à la cassonade type spéculoos	404	Speculoos	cannelle	117	117
1	2896	cheesecake	861	Cheesecakes	cannelle	-	1
1	3457	nonette	23	Pains d_epices	cannelle	1	1
2	587	céréale petit déjeuner n.s.	6	Cereales chocolatees	cannelle	-	2
2	620	céréale au chocolat type nesquik	6	Cereales chocolatees	cannelle	-	9
2	2317	chocolat en poudre (classique) type nesquick	279	Poudres chocolatees surees	cannelle	4	3
2	2430	céréale fourrée type trésor	8	Cereales fourrees	cannelle	-	3
2	2822	cacao en poudre type van houten	279	Poudres chocolatees surees	cannelle	-	1
2	2866	céréale au chocolat type crunch	6	Cereales chocolatees	cannelle	-	8
2	2868	céréale pétales de maïs au chocolat	6	Cereales chocolatees	cannelle	-	3
2	2869	céréale pétales de blé au chocolat type chocapic	6	Cereales chocolatees	cannelle	-	32
2	2870	céréale riz soufflé au chocolat type cocopops	6	Cereales chocolatees	cannelle	-	22
2	2873	céréale au chocolat	6	Cereales chocolatees	cannelle	-	16
2	2917	chocolat chaud à base de lait	279	Poudres chocolatees surees	cannelle	-	5
2	2919	chocolat chaud n.s.	279	Poudres chocolatees surees	cannelle	-	1
2	2920	chocolat chaud à base d'eau	279	Poudres chocolatees surees	cannelle	-	1
2	5114	chocolat en poudre aux céréales type banania	279	Poudres chocolatees surees	cannelle	-	2
2	6004	chocolat chaud à base de lait bébé	695	Cereales instantanees a reconstituer	cannelle	-	1
2	6007	lait bébé et farine bébé	695	Cereales instantanees a reconstituer	cannelle	1	2
3	522	pain de mie n.s.	260	Pains de mie nature	cannelle	-	1
3	707	pain de mie blanc (nature)	260	Pains de mie nature	cannelle	4	4
3	1273	meringue	387	Biscuits patissiers	cannelle	2	2
3	1302	gaufre n.s.	342	Gaufres fines fourrees	cannelle	22	22
3	1305	brioche ordinaire	851	Brioches autres	cannelle	-	1
3	1340	brioche à la crème pâtissière type chinois	851	Brioches autres	cannelle	-	3
3	1343	biscuit n.s.	409	Biscuits sables autres parfums	cannelle	-	1

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

CATEGORIE ALIMENTAIRE COUMARINE	CODE ALIMENT INCA3	LIBELLE ALIMENT INCA3	CODE FAMILLE OQALI	LIBELLE FAMILLE OQALI	INGREDIENT RECHERCHE	NB CITATION A	NB CITATION B
3	1345	biscuit sec n.s.	728	Biscuits secs aux fruits	cannelle	-	4
3	1357	biscuit au chocolat n.s.	22	Gaufrettes fourrees au chocolat	cannelle	-	4
3	1366	madeleine fourrée	28	Gateaux moelleux fourres aux fruits	cannelle	-	1
3	1380	gaufrette n.s.	22	Gaufrettes fourrees au chocolat	cannelle	-	1
3	1822	tarte tropézienne	851	Brioche autres	cannelle	1	1
3	2371	brioche aux pralines type saint genix	851	Brioche autres	cannelle	-	1
3	2450	gaufrette fourrée au chocolat	22	Gaufrettes fourrees au chocolat	cannelle	-	2
3	2643	biscuit sec sucré n.s.	728	Biscuits secs aux fruits	cannelle	-	2
3	3166	gaufre fourrée à la vergeoise	342	Gaufres fines fourrees	cannelle	11	10
3	3168	gaufre pour cornet de glace, nature	342	Gaufres fines fourrees	cannelle	-	1
3	3176	gaufrette enrobée de chocolat type schoks	22	Gaufrettes fourrees au chocolat	cannelle	-	1
3	3490	pain de mie blanc (nature) sans croûte	260	Pains de mie nature	cannelle	4	2
4	213	yaourt nature	465	Yaourts et laits fermentes edulcores	cannelle	-	1
4	217	yaourt à boire type yop	465	Yaourts et laits fermentes edulcores	cannelle	-	1
4	438	mousse dessert	340	Desserts	cannelle	2	4
4	445	gâteau de semoule	219	Mix pour autres entremets	cannelle	-	1
4	1229	glace (crème glacée) n.s.	497	Specialite glacee a partager	cannelle	-	1
4	1230	glace (crème glacée, sorbet, glace à l'eau) n.s.	497	Specialite glacee a partager	cannelle	-	1
4	1238	glace en cornet type cornetto	494	Glacé cone > ou = 80ml	cannelle	-	3
4	1585	fondant au chocolat	340	Desserts	cannelle	-	1
4	1953	cake sucré n.s.	234	Mix pour gateaux nature	cannelle	1	1
4	2140	glace (crème glacée) type buche	497	Specialite glacee a partager	cannelle	-	1
4	2154	crumble aux fruit	936	Tartes aux pommes et assimilés	cannelle	-	1
4	2953	compote (de fruits)	153	Desserts de fruits	cannelle	1	9
4	2953	compote (de fruits)	152	Compotes allégées	cannelle	-	8
4	3004	glace (crème glacée) en bac ou pot	484	Vrac glace gourmand	cannelle	9	1
4	3004	glace (crème glacée) en bac ou pot	496	Glacé pot > ou = 80ml	cannelle	-	12
4	3009	glace type magnum enrobage chocolat noir	493	Glacé batonnet > ou = 80ml	cannelle	-	1
4	3015	glace type mystère coeur chocolat	495	Coupe et specialite glacee	cannelle	-	1
4	3023	flan gélatiné	225	Mix pour entremets gelifiés	cannelle	2	2
4	3053	glace avec biscuit type viennetta	497	Specialite glacee a partager	cannelle	-	1

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

CATEGORIE ALIMENTAIRE COUMARINE	CODE ALIMENT INCA3	LIBELLE ALIMENT INCA3	CODE FAMILLE OQALI	LIBELLE FAMILLE OQALI	INGREDIENT RECHERCHE	NB CITATION A	NB CITATION B
4	3156	gâteau moelleux	340	Desserts	cannelle	1	1
4	4012	tarte aux fruits n.s.	936	Tartes aux pommes et assimilés	cannelle	-	1
4	4018	tarte aux fruits à la crème pâtissière	936	Tartes aux pommes et assimilés	cannelle	-	2
4	4158	yaourt aromatisé	465	Yaourts et laits fermentés edulcorés	cannelle	-	3
4	4159	yaourt avec fruits	465	Yaourts et laits fermentés edulcorés	cannelle	-	2
4	4161	yaourt avec fruits brassé type velouté fruit	465	Yaourts et laits fermentés edulcorés	cannelle	-	1
4	4166	yaourt aromatisé au bifidus type activia saveur	465	Yaourts et laits fermentés edulcorés	cannelle	-	1
6	2917	chocolat chaud à base de lait	756	Dosettes	cannelle	6	562
6	2920	chocolat chaud à base d'eau	756	Dosettes	cannelle	-	4
7	1	potato	555	Viandes cuisinées appertisées	cannelle	1	-
7	1	potato	830	Poisson légumes féculents	lavande	1	-
7	18	salade endive	363	Viandes_légumes	cannelle	-	1
7	38	haricot vert	777	Légumes	câpre	-	1
7	53	carotte	362	Viandes_féculents	câpre	1	1
7	53	carotte	830	Poisson légumes féculents	lavande	-	1
7	74	champignon de paris	363	Viandes_légumes	cannelle	-	1
7	88	fève	840	Céréales et légumineuses cuisinées	cannelle	2	-
7	102	mélange de légumes n.s.	777	Légumes	câpre	-	4
7	105	jardinière de légumes	777	Légumes	câpre	-	1
7	107	flageolet	1024	Céréales légumineuses appertisées	cannelle	1	1
7	107	flageolet	840	Céréales et légumineuses cuisinées	cannelle	-	1
7	111	haricot sec rouge	1024	Céréales légumineuses appertisées	cannelle	1	-
7	478	pâte alimentaire n.s.	362	Viandes_féculents	câpre	-	1
7	493	tortellini	666	Autres pâtes avec viande/poisson	cannelle	-	1
7	500	ravioli chinois	969	Produits exotiques frits	cannelle	-	1
7	504	riz blanc long	362	Viandes_féculents	câpre	1	-
7	507	riz parfumé	362	Viandes_féculents	câpre	1	1
7	509	polenta	840	Céréales et légumineuses cuisinées	cannelle	4	2
7	627	cracker apéritif feuilleté	209	Feuilletes	lavande	1	1
7	652	soufflé apéritif n.s.	871	Assortiments et autres apéritifs	cannelle	4	4
7	678	chips de pommes de terre (classique)	662	Chips classiques et ondules	cannelle	2	-

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

CATEGORIE ALIMENTAIRE COUMARINE	CODE ALIMENT INCA3	LIBELLE ALIMENT INCA3	CODE FAMILLE OQALI	LIBELLE FAMILLE OQALI	INGREDIENT RECHERCHE	NB CITATION A	NB CITATION B
7	765	escalope de veau	363	Viandes_legumes	cannelle	-	1
7	788	morceau de porc n.s.	362	Viandes_feculents	câpre	-	1
7	808	lardon n.s.	363	Viandes_legumes	cannelle	1	-
7	823	lardon nature	362	Viandes_feculents	câpre	-	1
7	847	escalope de poulet	362	Viandes_feculents	câpre	1	1
7	850	nugget de poulet	761	Viande panee	cannelle	1	-
7	895	boudin noir	757	Viande sans sauce	cannelle	1	1
7	897	saucisson de lyon	410	Saucisses et saucissons cuits	cannelle	1	-
7	898	saucisse n.s.	362	Viandes_feculents	cannelle	1	-
7	898	saucisse n.s.	435	Saucisses a pate fine de porc	cannelle	-	3
7	903	saucisse de strasbourg	435	Saucisses a pate fine de porc	cannelle	2	4
7	915	cervelas	410	Saucisses et saucissons cuits	cannelle	2	1
7	921	jambon cru d'aoste	538	Jambon cru	cannelle	4	3
7	922	mortadelle	410	Saucisses et saucissons cuits	cannelle	-	1
7	929	jambon et viande en pièces n.s.	538	Jambon cru	cannelle	-	1
7	934	jambon cru de bayonne	538	Jambon cru	cannelle	4	3
7	941	pâté de foie	549	Pate_mousse de foie de porc	câpre	2	-
7	942	pâté forestier (foie et champignons)	549	Pate_mousse de foie de porc	cannelle	-	1
7	950	saucisson à l'ail	410	Saucisses et saucissons cuits	cannelle	1	2
7	957	jambon cru n.s.	538	Jambon cru	cannelle	7	2
7	1060	bâtonnet de surimi	607	Surimi fourres	câpre	11	10
7	1062	beignet salé de crevette	969	Produits exotiques frits	cannelle	-	3
7	1063	poisson pané	773	Poisson pane	câpre	-	2
7	1091	huile de tournesol	362	Viandes_feculents	câpre	-	1
7	1091	huile de tournesol	839	Legumes feculents	cannelle	-	1
7	1099	beurre doux (non salé)	759	Viande en sauce	câpre	1	-
7	1191	barre chocolatée au nougat type toblerone	298	Chocolat blanc avec inclusions	cannelle	-	1
7	1301	blini	871	Assortiments et autres aperitifs	cannelle	-	1
7	1468	boisson plate aux fruits type oasis	328	Boissons aux fruits plates a teneur en sucres > 2,5g/100ml	cannelle	-	2
7	1674	sauce n.s.	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	câpre	1	3
7	1674	sauce n.s.	969	Produits exotiques frits	cannelle	1	-

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

CATEGORIE ALIMENTAIRE COUMARINE	CODE ALIMENT INCA3	LIBELLE ALIMENT INCA3	CODE FAMILLE OQALI	LIBELLE FAMILLE OQALI	INGREDIENT RECHERCHE	NB CITATION A	NB CITATION B
7	1692	sauce au poivre (farine, matière grasse, eau, poivre)	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	câpre	-	2
7	1706	sauce au curry à base de lait de coco	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	câpre	-	1
7	1713	sauce béarnaise (oeuf, eau, beurre, vin, estragon, échalote)	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	câpre	-	4
7	1714	sauce hollandaise (oeuf, eau, beurre)	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	câpre	-	2
7	1731	ketchup	617	Ketchups	cannelle	-	62
7	1755	aïoli (mayonnaise, ail)	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	câpre	-	1
7	1756	sauce tartare (mayonnaise, herbes, câpres)	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	câpre	9	-
7	1763	sauce rouille	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	câpre	1	-
7	1778	moutarde ordinaire	362	Viandes_feculents	câpre	-	1
7	1857	friand à la saucisse	870	Feuilletes avec viande ou poisson et viandes en croute	câpre	-	1
7	1864	feuilleté au fromage	869	Feuilletes vegetariens	câpre	-	1
7	1866	nem au porc	968	Nems avec sauce nuoc mam	cannelle	-	1
7	1875	feuilleté au jambon et fromage	870	Feuilletes avec viande ou poisson et viandes en croute	câpre	-	1
7	1886	chocolat en tablette blanc	298	Chocolat blanc avec inclusions	cannelle	-	1
7	1906	boulette de viande	605	Viandes cuites	cannelle	1	-
7	1906	boulette de viande	757	Viande sans sauce	cannelle	3	3
7	1908	escargot	775	Autres entrees	câpre	-	1
7	1917	gougère	951	Choux et gougères	cannelle	-	2
7	1990	petit four apéritif	871	Assortiments et autres apéritifs	cannelle	1	-
7	1990	petit four apéritif	876	Aumonieres apertives	cannelle	1	-
7	1990	petit four apéritif	952	Pains surprises et canapes apertifs	cannelle	7	2
7	2124	cordon bleu	761	Viande panee	cannelle	3	-
7	2124	cordon bleu	972	Cordons bleus	cannelle	3	1
7	2173	sauce aigre douce	619	Sauces d_accompagnement non emulsionnees	cannelle	1	-
7	2363	sauce barbecue	619	Sauces d_accompagnement non emulsionnees	cannelle	2	2
7	2402	jus de fruits au lait type danao	328	Boissons aux fruits plates a teneur en sucres > 2,5g/100ml	cannelle	-	1
7	2411	crème fraîche liquide (fluide)	759	Viande en sauce	câpre	-	1
7	2414	ravioli	570	Ravioli appertises	cannelle	-	2
7	2461	persil	839	Legumes feculents	cannelle	-	1
7	2493	soupe n.s.	647	Soupes ethniques	cannelle	-	1
7	2763	bonbon au chocolat n.s.	320	Assortiments de chocolats	cannelle	1	6

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

CATEGORIE ALIMENTAIRE COUMARINE	CODE ALIMENT INCA3	LIBELLE ALIMENT INCA3	CODE FAMILLE OQALI	LIBELLE FAMILLE OQALI	INGREDIENT RECHERCHE	NB CITATION A	NB CITATION B
7	3000	crème fraîche semi épaisse (semi liquide)	759	Viande en sauce	câpre	-	1
7	3205	gruyère français	570	Ravioli appertises	cannelle	-	1
7	3206	gruyère n.s.	570	Ravioli appertises	cannelle	1	-
7	3207	guacamole	453	Autres tartinables	câpre	-	2
7	3239	jambon cru italien	538	Jambon cru	cannelle	1	2
7	3322	lentille verte	840	Cereales et legumineuses cuisinees	cannelle	-	1
7	3374	mélange de légumes pour couscous	553	Legumes appertises	câpre	-	1
7	3374	mélange de légumes pour couscous	777	Legumes	câpre	-	1
7	3447	nem au crabe et crevette	774	Produits frits ethniques	cannelle	-	1
7	3447	nem au crabe et crevette	968	Nems avec sauce nuoc mam	cannelle	-	1
7	3448	nem au poulet	968	Nems avec sauce nuoc mam	cannelle	-	1
7	3476	oignon n.s.	757	Viande sans sauce	cannelle	1	-
7	3546	pâte alimentaire (classique)	362	Viandes_feculents	câpre	2	-
7	3593	plat cuisiné à base de soja n.s.	840	Cereales et legumineuses cuisinees	cannelle	-	2
7	3595	plat bébé commercial	697	Plat viande/poisson avec legumes et_ou feculents	cannelle	-	1
7	3720	quinoa cuisiné	840	Cereales et legumineuses cuisinees	cannelle	-	1
7	3722	ratatouille	777	Legumes	câpre	-	2
7	3723	raviole	775	Autres entrees	câpre	-	1
7	3785	samossa aux légumes	969	Produits exotiques frits	cannelle	-	1
7	3790	sauce froide n.s.	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	câpre	2	1
7	3793	sauce mexicaine (pour biscuits apéritif)	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	câpre	1	1
7	3805	sauce burger	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	câpre	2	3
7	3806	sauce frite	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	câpre	-	1
7	3809	sauce blanche pour kebab	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	câpre	2	1
7	3824	sauce à la crème au curry	616	Sauces d_accompagnement emulsionnees	câpre	-	3
7	3832	sauce soja sucrée	362	Viandes_feculents	câpre	1	-
7	3849	semoule cuisinée	1024	Cereales legumineuses appertisees	cannelle	3	1
7	3878	soupe (de légumes)	633	Soupes de feculents	cannelle	-	8
7	3878	soupe (de légumes)	643	Soupes de potirons	cannelle	-	1
7	3882	soupe miso	647	Soupes ethniques	cannelle	-	1
7	3883	soupe minestrone	633	Soupes de feculents	cannelle	-	1

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

CATEGORIE ALIMENTAIRE COUMARINE	CODE ALIMENT INCA3	LIBELLE ALIMENT INCA3	CODE FAMILLE OQALI	LIBELLE FAMILLE OQALI	INGREDIENT RECHERCHE	NB CITATION A	NB CITATION B
7	3885	soupe chinoise	647	Soupes ethniques	cannelle	2	3
7	3912	soupe thaï	647	Soupes ethniques	cannelle	-	2
7	4007	tapenade d'olive verte	453	Autres tartinables	câpre	-	1
7	4063	escalope panée de veau	761	Viande panee	cannelle	1	-
7	4133	poêlée de légumes	777	Legumes	câpre	-	1
7	4136	chou pour choucroute	553	Legumes appertises	câpre	1	2
7	4228	saumon fumé	818	Saumons_truites fumes	câpre	3	1
7	4228	saumon fumé	871	Assortiments et autres aperitifs	cannelle	1	-
7	4324	sauce samourai (mayonnaise ketchup pâte de piment)	616	Sauces_d_accompagnement emulsionnees	câpre	-	1
7	4332	poêlée campagnarde (pdt boeuf oignon)	839	Legumes feculents	cannelle	1	-
7	4345	pizza 4 saisons (tomate jambon fromage légume)	478	Pizzas legumes	câpre	-	1
7	4349	pizza	476	Pizzas viandes autres	cannelle	1	-
7	4349	pizza	480	Pizzas jambon fromage	cannelle	1	1
7	4349	pizza	477	Pizzas produits de la mer	câpre	-	12
7	4357	quiche salée (n.s.)	866	Tartes avec viande ou poisson	câpre	1	-
7	5063	steak de céréales	840	Cereales et legumineuses cuisinees	cannelle	2	-
7	5159	sauce hannibal	616	Sauces_d_accompagnement emulsionnees	câpre	-	1
7	6039	petit salé aux lentilles	758	Viande feculents	câpre	1	1
7	6062	salade d'avocat et de thon	954	Salades composees appertisees	câpre	1	1
7	9013	chili con carne	362	Viandes_feculents	câpre	2	-
7	9018	blanquette de veau	759	Viande en sauce	câpre	1	1
7	9034	porc au caramel	362	Viandes_feculents	câpre	1	1
7	9090	salade de thon et maïs carotte	954	Salades composees appertisees	câpre	1	-
7	9091	salade de thon et pâte maïs tomate	954	Salades composees appertisees	câpre	1	-
7	9146	taboulé tomate oignon citron poivron menthe	927	Taboules	cannelle	2	2
7	9147	taboulé tomate oignon citron poulet	927	Taboules	cannelle	2	1
7	9148	taboulé carotte maïs tomate oignon pois chiche	927	Taboules	cannelle	1	-
7	9159	lasagne à la bolognaise	768	Pates bolognaise	cannelle	-	1
7	9181	salade de pâte au surimi	926	Salades de pates	fenugrec	1	-
7	9223	sandwich poulet mayonnaise salade	686	Sandwiches poulet crudites	câpre	-	1
7	9280	crêpe jambon fromage à la béchamel	868	Crepes, galettes et pastillas avec viande ou poisson	cannelle	2	-

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

CATEGORIE ALIMENTAIRE COUMARINE	CODE ALIMENT INCA3	LIBELLE ALIMENT INCA3	CODE FAMILLE OQALI	LIBELLE FAMILLE OQALI	INGREDIENT RECHERCHE	NB CITATION A	NB CITATION B
7	9328	gratin de chou fleur à la béchamel	450	Autres gratins	cannelle	1	-
7	9342	tomate farcie à la chair à saucisse	363	Viandes_legumes	cannelle	-	2
7	9348	moussaka	450	Autres gratins	cannelle	1	-
7	9375	gratin dauphinois	362	Viandes_feculents	câpre	1	-
7	9400	salade piémontaise	954	Salades composees appertisees	câpre	4	2
7	9402	salade de lentille aux lardons	369	Autres salades de feculents	cannelle	1	-
7	9547	galette au jambon/lardon	868	Crepes, galettes et pastillas avec viande ou poisson	cannelle	1	-

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

Annexe AST 4. Contribution des groupes d'aliments de la nomenclature INCA3 à l'exposition à la coumarine (en mg/j/kg p.c. et en %), en fonction du scénario, chez les adultes de l'étude INCA3

Groupes INCA3	Méthode A				Méthode B			
	Scénario 1		Scénario 2		Scénario 1		Scénario 2	
	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo
1 Pain et panification sèche raffinés	0.000003	0.2%	0.000000	0.0%	0.000002	0.1%	0.000001	0.1%
2 Pain et panification sèche complets ou semi-complets	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
3 Céréales pour petit déjeuner et barres céréalières	0.000004	0.3%	0.000000	0.0%	0.000051	2.4%	0.000004	0.2%
4 Pâtes, riz, blé et autres céréales raffinées	0.000005	0.3%	0.000005	0.3%	0.000001	0.0%	0.000001	0.0%
5 Pâtes, riz, blé et autres céréales complètes et semi-complètes	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
6 Viennoiseries, pâtisseries, gâteaux et biscuits sucrés	0.000305	18.9%	0.000245	15.8%	0.000311	14.5%	0.000279	13.6%
7 Laits	0.000001	0.0%	0.000001	0.0%	0.000001	0.0%	0.000001	0.0%
8 Yaourts et fromages blancs	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000004	0.2%	0.000001	0.1%
9 Fromages	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
10 Entremets et crèmes desserts	0.000004	0.3%	0.000007	0.5%	0.000007	0.3%	0.000019	0.9%
11 Glaces, desserts glacés et sorbets	0.000003	0.2%	0.000001	0.1%	0.000007	0.3%	0.000002	0.1%
12 Matières grasses animales	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
13 Matières grasses végétales	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
14 Oeufs et plats à base d'oeufs	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
15 Viandes (hors volailles)	0.000005	0.3%	0.000005	0.3%	0.000006	0.3%	0.000006	0.3%
16 Volailles	0.000002	0.1%	0.000002	0.1%	0.000002	0.1%	0.000002	0.1%
17 Charcuterie	0.000039	2.4%	0.000039	2.5%	0.000037	1.7%	0.000037	1.8%
18 Poissons	0.000004	0.2%	0.000004	0.2%	0.000001	0.0%	0.000001	0.0%
19 Crustacés et mollusques	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
20 Abats	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
21 Légumes	0.000007	0.4%	0.000007	0.4%	0.000040	1.9%	0.000040	1.9%
22 Légumineuses	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000002	0.1%	0.000002	0.1%
23 Pommes de terre et autres tubercules	0.000001	0.0%	0.000001	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
24 Fruits frais et secs	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
25 Compotes et fruits au sirop	0.000003	0.2%	0.000004	0.3%	0.000010	0.5%	0.000008	0.4%
26 Noix, graines et fruits oléagineux	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
27 Confiserie et chocolat	0.000001	0.0%	0.000001	0.1%	0.000003	0.1%	0.000003	0.2%

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

Groupes INCA3	Méthode A				Méthode B				
	Scénario 1		Scénario 2		Scénario 1		Scénario 2		
	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo	
28	Sucre et matières sucrantes	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
29	Eaux embouteillées	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
30	Eau du robinet	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
31	Boissons rafraîchissantes sans alcool (BRSA)	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
32	Jus de fruits et de légumes	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
33	Boissons alcoolisées	0.000002	0.1%	0.000002	0.1%	0.000002	0.1%	0.000002	0.1%
34	Boissons chaudes	0.000053	3.3%	0.000053	3.4%	0.000211	9.8%	0.000198	9.6%
35	Soupes et bouillons	0.000040	2.5%	0.000040	2.6%	0.000111	5.2%	0.000111	5.4%
36	Plats à base de viandes	0.000057	3.5%	0.000057	3.7%	0.000210	9.8%	0.000210	10.2%
37	Plats à base de poissons	0.000007	0.4%	0.000007	0.4%	0.000019	0.9%	0.000019	0.9%
38	Plats à base de légumes	0.000010	0.6%	0.000010	0.7%	0.000013	0.6%	0.000013	0.6%
39	Plats à base de pommes de terre, de céréales ou de légumineuses	0.000017	1.1%	0.000017	1.1%	0.000012	0.6%	0.000012	0.6%
40	Sandwich, pizzas, tartes, pâtisseries et biscuits salés	0.000054	3.4%	0.000054	3.5%	0.000061	2.8%	0.000061	3.0%
41	Condiments, herbes, épices et sauces	0.000985	61.1%	0.000985	63.6%	0.001021	47.6%	0.001021	49.7%
42	Substituts de produits animaux à base de soja et autres végétaux	0.000002	0.1%	0.000002	0.1%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
43	Plats préparés et desserts infantiles	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
44	Laits et boissons infantiles	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
	TOTAL	0.001613	100%	0.001549	100%	0.002146	100%	0.002054	100%

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

Annexe AST 5. Contribution des groupes d'aliments de la nomenclature INCA3 à l'exposition à la coumarine (en mg/j/kg pc et en %), en fonction du scénario, chez les enfants de l'étude INCA3

Groupes INCA3	Méthode A				Méthode B			
	Scénario 1		Scénario 2		Scénario 1		Scénario 2	
	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo
1 Pain et panification sèche raffinés	0.000021	1.0%	0.000001	0.0%	0.000020	0.5%	0.000001	0.0%
2 Pain et panification sèche complets ou semi-complets	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
3 Céréales pour petit déjeuner et barres céréalières	0.000026	1.2%	0.000001	0.1%	0.000392	9.5%	0.000028	0.9%
4 Pâtes, riz, blé et autres céréales raffinées	0.000018	0.9%	0.000018	1.0%	0.000006	0.2%	0.000006	0.2%
5 Pâtes, riz, blé et autres céréales complètes et semi-complètes	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
6 Viennoiseries, pâtisseries, gâteaux et biscuits sucrés	0.000584	27.8%	0.000403	21.1%	0.000635	15.4%	0.000473	15.5%
7 Laits	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
8 Yaourts et fromages blancs	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000029	0.7%	0.000009	0.3%
9 Fromages	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
10 Entremets et crèmes desserts	0.000007	0.4%	0.000019	1.0%	0.000006	0.1%	0.000014	0.5%
11 Glaces, desserts glacés et sorbets	0.000001	0.1%	0.000000	0.0%	0.000007	0.2%	0.000002	0.1%
12 Matières grasses animales	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000002	0.0%	0.000002	0.1%
13 Matières grasses végétales	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000001	0.0%	0.000001	0.0%
14 Oeufs et plats à base d'oeufs	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
15 Viandes (hors volailles)	0.000006	0.3%	0.000006	0.3%	0.000010	0.2%	0.000010	0.3%
16 Volailles	0.000032	1.5%	0.000032	1.7%	0.000011	0.3%	0.000011	0.4%
17 Charcuterie	0.000059	2.8%	0.000059	3.1%	0.000065	1.6%	0.000065	2.1%
18 Poissons	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000145	3.5%	0.000145	4.8%
19 Crustacés et mollusques	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
20 Abats	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
21 Légumes	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000038	0.9%	0.000038	1.2%
22 Légumineuses	0.000001	0.0%	0.000001	0.0%	0.000002	0.0%	0.000002	0.1%
23 Pommes de terre et autres tubercules	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
24 Fruits frais et secs	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
25 Compotes et fruits au sirop	0.000034	1.6%	0.000054	2.8%	0.000090	2.2%	0.000088	2.9%
26 Noix, graines et fruits oléagineux	0.000168	8.0%	0.000168	8.8%	0.000168	4.1%	0.000168	5.5%

Avis de l'Anses
Saisine n° 2018-SA-0180

Groupes INCA3	Méthode A				Méthode B				
	Scénario 1		Scénario 2		Scénario 1		Scénario 2		
	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo	Expo. moy	% expo	
27	Confiserie et chocolat	0.000027	1.3%	0.000054	2.8%	0.000028	0.7%	0.000055	1.8%
28	Sucre et matières sucrantes	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
29	Eaux embouteillées	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
30	Eau du robinet	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
31	Boissons rafraîchissantes sans alcool (BRSA)	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000008	0.2%	0.000008	0.2%
32	Jus de fruits et de légumes	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
33	Boissons alcoolisées	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
34	Boissons chaudes	0.000004	0.2%	0.000004	0.2%	0.000874	21.1%	0.000856	28.1%
35	Soupes et bouillons	0.000003	0.1%	0.000003	0.1%	0.000066	1.6%	0.000066	2.2%
36	Plats à base de viandes	0.000009	0.4%	0.000009	0.5%	0.000002	0.1%	0.000002	0.1%
37	Plats à base de poissons	0.000202	9.6%	0.000202	10.6%	0.000051	1.2%	0.000051	1.7%
38	Plats à base de légumes	0.000008	0.4%	0.000008	0.4%	0.000013	0.3%	0.000013	0.4%
39	Plats à base de pommes de terre, de céréales ou de légumineuses	0.000061	2.9%	0.000061	3.2%	0.000021	0.5%	0.000021	0.7%
40	Sandwich, pizzas, tartes, pâtisseries et biscuits salés	0.000085	4.0%	0.000085	4.4%	0.000124	3.0%	0.000124	4.1%
41	Condiments, herbes, épices et sauces	0.000718	34.2%	0.000718	37.7%	0.000775	18.7%	0.000775	25.5%
42	Substituts de produits animaux à base de soja et autres végétaux	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%
43	Plats préparés et desserts infantiles	0.000000	0.0%	0.000000	0.0%	0.000002	0.0%	0.000002	0.1%
44	Laits et boissons infantiles	0.000027	1.3%	0.000000	0.0%	0.000545	13%	0.000008	0.3%
	TOTAL	0.002100	100%	0.001906	100.0%	0.004134	100%	0.003042	100%