



AGENCE FRANÇAISE
DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES ALIMENTS

Maisons-Alfort, le 18 février 2009

AVIS

**de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments
relatif à la présence d'alcaloïdes (atropine* et scopolamine) en tant que
substances indésirables dans la farine de sarrasin destinée à la
consommation humaine et à la pertinence du seuil de gestion provisoire
proposé par la DGCCRF**

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 22 juillet 2008 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relatif à la pertinence du seuil de gestion provisoire en alcaloïdes (atropine* et scopolamine) dans la farine de sarrasin destinée à la consommation humaine, proposé par ses services.

2. CONTEXTE ET QUESTION POSEE

Au cours de l'été 2007, la présence d'alcaloïdes (atropine* et scopolamine) a été mise en évidence dans des lots de farine de sarrasin (ou blé noir) destinée à la consommation humaine, notamment issus de la filière biologique. Consultée en urgence le 09 octobre 2007, l'Afssa avait recommandé d'écarter de la consommation l'ensemble des produits dérivés de la farine de sarrasin susceptible d'être contaminée et de rechercher l'origine de cette contamination auprès des professionnels de la filière.

Devant la récurrence des contaminations de farine de sarrasin par ces alcaloïdes, les services de la DGCCRF ont mis en place une enquête spécifique en 2008, en vue d'en préciser la fréquence. Sur la base des données recueillies en 2007, le laboratoire chargé de cette enquête a retenu, pour chacun des deux alcaloïdes, un « seuil de gestion provisoire » de 0,02 mg/kg pour la farine destinée à la consommation humaine. Les produits présentant des teneurs en alcaloïdes supérieures à ce seuil sont considérés impropres à la consommation.

Dans ce contexte, il est demandé à l'Afssa d'évaluer si le seuil proposé par la DGCCRF est compatible avec sa recommandation de 2007 précitée.

3. METHODE D'EXPERTISE

L'expertise collective a été menée au sein du Comité d'Experts Spécialisé « Résidus et Contaminants Chimiques et Physiques » (CES RCCP) en s'appuyant sur trois rapporteurs de ce Comité et un rapporteur externe, pharmacographe, membre du Comité d'Experts Spécialisé « Nutrition ». Après consultation du CES RCCP, l'Afssa rend l'avis suivant.

4. ARGUMENTAIRE

4.1 Données générales relatives au sarrasin et au datura

Le sarrasin (*Fagopyrum esculentum*), aussi appelé « blé noir » fait partie de la famille des *Polygonaceae*, alors que le maïs, le riz, le blé, l'orge, l'avoine, le seigle font partie de la famille de *Poaceae* (ou graminées). Le sarrasin a un développement rapide (10 à 12 semaines) et tardif

* mélange racémique d'hyoscyamine

(fructification fin août-septembre). Il peut atteindre une hauteur de 1,20 m et donne des fruits secs de type akène contenant une seule graine trigone. La masse moyenne d'une graine est de 24 mg. Le rendement maximum en graines sèches dépourvues de son varie de 4 à 12 quintaux/hectare au Canada, jusqu'à 15 en Pologne ; en France, le rendement moyen est de 11 quintaux/hectare. Selon les données disponibles pour la Bretagne, l'utilisation de la farine de sarrasin s'élèverait à 10 000-12 000 tonnes par an, dont 80% seraient d'origine étrangère (Chine, Canada et pays de l'Est)¹.



Figure 1 : Fiche botanique du sarrasin

(source : <http://www.tela-botanica.org>)



Figure 2 : Graines de sarrasin (maille de 5 mm)

Le datura (*Datura stramonium* L.) est une plante annuelle herbacée de la famille des *Solanaceae* pouvant atteindre, comme le sarrasin, 1,20 m de hauteur, voire plus. Le fruit ayant l'aspect d'une capsule ovoïde épineuse de 3 à 4 cm de longueur (« pomme épineuse ») arrive à maturité fin août (c'est-à-dire bien après les moissons des céréales meunières, d'où l'absence de cas de contamination des farines qui en dérivent) et libère, selon les estimations usuelles, une centaine de graines (bien que des échantillons prélevés en région toulousaine puissent contenir jusqu'à 800 graines). Chaque pied de datura peut porter jusqu'à une centaine de capsules dont la déhiscence est échelonnée dans le temps. Dans le présent avis, il a été considéré qu'un pied de datura porte en moyenne une vingtaine de capsules matures contenant chacune 500 graines (soit 10 000 graines au total) et que la masse moyenne d'une graine sèche est de 5,5 mg.

Le datura produit des alcaloïdes tropaniques dont les composés principaux sont le mélange racémique de l'hyoscyamine (atropine) et de la scopolamine qui sont des substances exerçant un effet parasympatholytique (Bruneton, 1999).

Les estimations de la teneur en alcaloïdes des graines de datura sont de 0,34% selon Friedman et Levin (1989), de 0,48% (0,387% d'atropine et 0,089% de scopolamine) selon Masurel (2007) et jusqu'à 0,58 % selon Bruneton (2005). Dans le présent avis, il a été considéré que la teneur moyenne en alcaloïdes des graines de datura est de 0,5%.

¹ Source : FR3 Bretagne 10/11/2007, <http://www.mondecrespes.eu/articles.php?lng=fr&pg=141>



Figure 3 : Fiche botanique du datura
(source : <http://www.canal-medicina.es>)



Figure 4 : Graines de datura (maille de 5 mm)

Hétérogénéité de la contamination

Les infestations de champs par des daturas présentent généralement une répartition hétérogène, la plante se développant préférentiellement sur les zones où les terres ont été retournées (talus, fossés de drainages, aires créant des dépressions, cuvettes plus humides...). Après récolte des espèces cultivées et mouture de leurs grains, le niveau de contamination des farines apparaît très variable, du fait de l'absence d'opération d'homogénéisation jusqu'au stade de la mise en sacs.

En conséquence, l'Afssa recommande de réaliser un plan d'échantillonnage de la matière première « sarrasin » adapté à ce type de contamination, en prenant pour exemple les procédures européennes décrites par le règlement (CE) n°401/2006 appliquées à la recherche des mycotoxines dans les céréales.

Concernant le tamisage ou le tri visuel

Le tamisage des graines de sarrasin issues d'un champ contaminé par le datura apparaît inefficace dans la mesure où les graines de datura, bien que de masse plus réduite que celles du sarrasin, ont des dimensions similaires.

De plus, compte tenu de la teneur en alcaloïdes d'une graine de datura, il faudrait garantir que tout lot de 10 000 graines de sarrasin ne renferme pas une seule graine de datura². Par conséquent, la détection visuelle ne semble pas applicable.

4.2 Données relatives à la toxicité des alcaloïdes par voie orale

Les données de la littérature portant sur l'atropine et la scopolamine sont parcellaires (voire quasi-inexistantes pour la scopolamine), très anciennes et reprises dans des articles de synthèse

² Sachant que 10 000 graines de sarrasin de 24 mg donnent environ 200 g de farine et qu'une graine de datura de 5,5 mg contient environ 0,5% d'alcaloïdes soit 27,5 µg, une contamination d'une seule graine de datura pour 10 000 graines de sarrasin correspond donc à 137 µg d'alcaloïdes par kilo de farine (en supposant une homogénéisation parfaite).

ou des manuels scientifiques (Vidal, Goodman et Gilman's, etc) sans qu'il ne soit possible, la plupart du temps, de remonter à la publication initiale.

Pharmacocinétique de l'atropine administrée par voie orale

Absorption

Le sulfate d'atropine utilisé en thérapeutique semble rapidement absorbé au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle mais les données sur le taux d'absorption sont imprécises. D'après Beermann *et al.* (1971) l'absorption de l'atropine (tritiée) s'élèverait à 90% chez l'homme.

Il convient cependant de souligner que, dans le cas d'une contamination de la farine de sarrasin par du datura, les alcaloïdes sont sous forme liée, de sorte que leur absorption devrait être retardée en comparaison avec l'atropine médicamenteuse.

Chez des enfants âgés en moyenne de 5 ans, une hyposialorrhée³ a été observée aussi bien après administration d'atropine par voie orale (0,03 mg/kg) que par voie intramusculaire (0,02 mg/kg ; Saarnivaara *et al.*, 1985), ce qui témoigne d'une absorption de l'atropine par voie orale sans dégradation notable dans l'estomac.

Distribution

Selon les manuels scientifiques, l'atropine se distribue dans tous les tissus et franchit la barrière hémato-encéphalique. Elle traverse rapidement la barrière placentaire (Nishimura et Tanimura, 1976 ; Kivalo et Saarikoski, 1977 ; Kanto *et al.*, 1981 ; Onnen *et al.*, 1979).

Le passage de l'atropine dans le lait est controversé (Stewart, 1981). Bien que les nouveaux-nés soient particulièrement sensibles aux anticholinergiques, aucun effet n'a été rapporté chez les enfants dont les mères ont reçu de l'atropine.

Concernant la scopolamine, les rares données disponibles indiquent qu'elle franchit également la barrière placentaire et qu'elle traverse plus facilement la barrière hémato-encéphalique que l'atropine.

Métabolisme

Selon les manuels scientifiques, l'atropine est partiellement métabolisée dans le foie, de façon variable selon les individus. Les principaux métabolites sont la noratropine, l'atropine N-oxyde, la tropine et l'acide tropique (Van Der Meer *et al.*, 1986).

Élimination

L'atropine est éliminée majoritairement par voie rénale, 50% sous forme inchangée selon Van Der Meer *et al.* (1986), 66% à 6 jours selon Beermann *et al.* (1971). Les proportions de métabolites et de forme inchangée varient notablement d'un sujet à l'autre.

Doses thérapeutiques

En tant que médicament humain, l'atropine est actuellement administrée par injection (intra-veineuse, intra-musculaire, sous-cutanée) ou en collyre (il n'existe plus de forme orale en France). La posologie usuelle du sulfate d'atropine est de l'ordre de 1 à 3 mg/j chez l'adulte et de 0,1 à 0,2 mg/j chez l'enfant.

Dans certains pays, l'atropine est administrée par voie orale (0,02 mg/kg) à des fins de prémédication (Miller et Friesen, 1988).

Principaux signes d'intoxication et effets indésirables

L'atropine exerce des effets parasympatholytiques, antagonistes des effets muscariniques périphériques et centraux de l'acétylcholine. A dose égale, la scopolamine possède une activité plus intense que l'atropine sur le système nerveux central, mais moins intense sur le myocarde.

Les principaux effets toxiques de l'atropine s'exercent sur :

- le système nerveux central, sous la forme d'excitation, d'hallucinations, de désorientation, voire d'un état confusionnel ;
- l'œil avec l'apparition d'une mydriase, voire d'une paralysie de l'accommodation ;
- le cœur avec une tachycardie ;
- les diverses sécrétions avec un tarissement mucociliaire, salivaire, gastrique, sudoripare.

Pour ce qui concerne spécifiquement la voie orale, une étude chez des enfants âgés de 5 ans recevant une dose unique de 0,03 mg/kg d'atropine par voie orale (Saarnivaara *et al.*, 1985), a

³ Hyposialorrhée : sécheresse buccale par insuffisance de sécrétion salivaire.

mis en évidence un « flush⁴ » de la face d'intensité maximale 1h après l'ingestion avec une élévation de la température corporelle et une réduction de la sécrétion salivaire ; les effets pupillaires n'ont été observés que pour une dose de 0,3 mg/kg.

Effets sur le développement

Chez l'animal, les données concernant les effets de l'atropine sur la descendance sont contradictoires :

- aucune anomalie du développement n'a été rapportée dans 2 (anciennes) expérimentations après administration de fortes doses chez le rat, le chien ou le poulet (Back *et al.* 1961 ; Beuker et Platner, 1956) ;
- en revanche, des anomalies du développement ont été observées dans 3 expérimentations chez la souris et le rat :
 - o anomalies du squelette après l'administration d'atropine au 9^{ème} jour de gestation chez des souris, en lien avec une toxicité maternelle (Zellers, 1979) ;
 - o augmentation de la fréquence des malformations squelettiques (mais pas du cerveau ni des viscères) dans la descendance de souris recevant une dose d'atropine durant la gestation, correspondant à 1500 fois la dose thérapeutique humaine (Arcuri et Gauteri, 1973) ;
 - o altérations du comportement dans la descendance de rats recevant durant la gestation l'équivalent de 4 fois la dose thérapeutique humaine (Watanabe *et al.*, 1985).

Chez l'homme, les données n'indiquent pas d'effets néfastes pour le fœtus :

- chez 15 fœtus, une diminution de la respiration (13 fœtus) ou une augmentation (1 fœtus) a été observée, sans conséquence en terme d'hypoxie fœtale, après l'injection intraveineuse de 0,5 mg d'atropine chez la mère (Roodenburg *et al.*, 1979) ;
- dans une vaste cohorte de 50 282 couples mère-enfant, chez laquelle l'atropine a été administrée au cours du premier trimestre de grossesse (401 paires) ou pendant les 2 derniers trimestres (797 paires), aucune association avec des malformations n'a été mise en évidence (Heinonen *et al.*, 1977) ;
- le suivi de 50 parturientes ayant reçu de l'atropine au cours du premier trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de malformations (Jick *et al.*, 1981).

Il convient de noter qu'une étude portant sur le suivi de 229 101 femmes enceintes entre 1985 et 1992 aux Etats-Unis (Etat du Michigan), dont 381 avaient utilisé de l'atropine durant le premier trimestre, a rapporté 18 anomalies graves du développement avec un lien significatif pour les anomalies du développement des membres (2 cas ; Briggs *et al.*, 1998). Cependant les résultats de cette étude sont sujets à caution en l'absence de prise en compte de nombreux biais.

Enfin, l'utilisation d'atropine pour réduire les sécrétions gastriques avant césarienne n'a pas été associée à des effets chez les fœtus ou les nouveaux-nés (Diaz *et al.*, 1980 ; Roper et Salem, 1981).

Concernant la toxicité des graines de datura

Des accidents d'intoxication ont été rapportés après consommation d'infusions hallucinogènes élaborées à partir de 30 à 50 graines de datura (environ 1 mg d'alcaloïdes ; Bruneton, 2005).

Cas d'intoxications humaines relevés par la DGCCRF en 2007

Selon les données de la DGCCRF : « Des troubles de la vision ont été observés chez des individus adultes ayant consommé des galettes de sarrasin en août 2007. Compte tenu des teneurs d'atropine (de l'ordre de 3500-4000 µg/kg) et de scopolamine (de l'ordre de 2500-3000 µg/kg) relevées, la consommation de 2 à 3 galettes apportait 0,1 à 0,6 mg d'alcaloïdes totaux.

Un second cas d'intoxications a été rapporté chez des personnes ayant consommé des galettes de pommes de terre contenant de 1 à 3 mg/kg d'alcaloïdes totaux (200 g de galettes de pommes de terre apportant environ 0,6 mg d'alcaloïdes).

⁴ Manifestation cutanée survenant sur un mode paroxystique (par accès) et se caractérisant par un érythème congestif (coloration rouge intense) et passager du visage, du cou et de la partie supérieure du tronc.

En appliquant un facteur de sécurité de 1/100 à une contamination moyenne de 2 mg/kg, la DGCCRF a donc établi un seuil de gestion de 20 µg/kg dans la farine ».

4.3 Données relatives aux méthodes analytiques

Principe de la méthode de la DGCCRF : les alcaloïdes sont mis en solution en milieu tamponné légèrement acide, puis extraits sur terre de diatomées (colonne Chemelut®) après transfert en milieu alcalin. L'extrait est purifié par le double effet d'une séparation en milieu apolaire et d'un échange de cations (colonne Bondelut Certify®). L'éluat est ensuite évaporé puis repris par un volume connu de solvant avant d'être injecté en LC-MS/MS.

Cette méthode présente 2 faiblesses :

1. elle ne sépare pas les énantiomères (+) et (-) de l'hyoscyamine. Les résultats sont exprimés en « atropine », le mélange racémique des deux composants (il n'est toutefois pas nécessaire de disposer de ce niveau de précision pour évaluer les risques) ;
2. les rendements d'extraction sont variables (de 50 à 80%) ce qui ne permet pas de corriger le résultat *a posteriori*. Les valeurs fournies sur les rapports d'analyse ne sont pas corrigées du rendement et doivent donc être considérées comme minimales.

Les informations communiquées par la DGCCRF ne permettent pas d'interpréter la méthode d'analyse, en particulier la phase d'extraction qui semble déterminante au plan quantitatif.

Les esters d'hyoscyamine et de scopolamine sont hydrolysés en milieu alcalin, ce qui peut conduire à une sous-estimation supplémentaire, puisque l'une des étapes est réalisée en milieu alcalin. La DGCCRF ne précise pas si des essais d'optimisation de la méthode permettent ou non d'écartier cette hypothèse, ni si la spécificité de la méthode a été évaluée.

Conclusion

La technique de dosage mise en œuvre est suffisante pour mesurer le « seuil de gestion provisoire » proposé par la DGCCRF de 20 µg/kg et identifier qualitativement la contamination, mais les informations transmises sur la technique d'extraction et de purification, outre la variabilité du rendement de la méthode, ne permettent pas d'établir la validité de la quantification.

4.4 Proposition d'un seuil d'intervention

L'Afssa considère que la présence d'alcaloïdes (atropine* et scopolamine) en tant que substances indésirables dans la farine de sarrasin destinée à la consommation humaine doit être recherchée aussi bien dans le sarrasin importé que dans les productions nationales.

Sur la base d'un scénario d'exposition ponctuelle, l'Afssa estime que dans le cas de la contamination du sarrasin par les alcaloïdes de datura, le risque encouru est essentiellement de type aigu. Il est donc proposé d'établir un seuil d'intervention plutôt qu'un seuil sanitaire.

En se basant sur les paramètres suivants :

- une dose avec effet (salivaire) de **0,02 mg d'atropine par kg chez l'enfant** (5 ans, 20 kg de poids corporel en moyenne) ;
- un facteur de sécurité de 30 (3 pour une extrapolation à une dose sans effet et 10 pour la variabilité inter-individuelle) ;
- une consommation maximale journalière de farine de sarrasin inférieure à 100 g chez les seuls consommateurs de produits à base de farine de sarrasin⁵ ;

le seuil sanitaire résultant serait d'environ 133 µg d'atropine par kg de farine.

Le **seuil d'intervention** proposé est de **100 µg/kg de farine en alcaloïdes totaux**, pour tenir compte de la contribution potentielle de la scopolamine.

* mélange racémique d'hyoscyamine

⁵ L'analyse des données de consommation INCA2 (2006-2007) indique que la consommation maximale de produits à base de sarrasin (galettes/crêpes pour l'essentiel) chez les adultes (18-79 ans) et enfants (3-17 ans) seuls consommateurs est inférieure à 8 galettes/crêpes par jour (équivalent à 100 g/jour de farine de sarrasin). Dans une galette, la proportion moyenne de farine de sarrasin est d'environ 25 % (Afssa, NT OCA/MB/2008-151).

Un dosage d'alcaloïdes semble la méthode de surveillance la plus appropriée, considérant qu'une graine de datura sur 10 000 graines de sarrasin suffit pour conduire à des teneurs en alcaloïdes dans la farine supérieures à 100 µg/kg (voir note de bas page n°2). En outre, en prenant l'hypothèse qu'un pied de datura porte une vingtaine de capsules et que chacune de celles-ci renferme jusqu'à 500 graines, un seul pied de datura pourrait renfermer, dans ses seules graines, jusqu'à 275 mg d'alcaloïdes et contaminer la production de plusieurs hectares de culture au seuil d'intervention.

Il apparaît souhaitable de compléter la surveillance analytique de la teneur en alcaloïdes dans le sarrasin par une action de sensibilisation des agriculteurs dans les filières nationales pour une surveillance visuelle attentive de la présence de datura dans leurs parcelles.

4.5 Résultats des analyses effectuées par la DGCCRF

Les résultats d'analyses de farines de sarrasin réalisées par la DGCCRF sont présentés dans les tableaux 1 (résultats 2007) et 2 (résultats 2008).

Tableau 1 : Résultats d'analyses réalisées par la DGCCRF pour l'année 2007, en µg/kg.

Département d'analyse	Produits analysés	Atropine	Scopolamine	Total
56	Farine de sarrasin	3200	4200	7400
56	Farine de sarrasin	2800	3700	6500
56	Farine de sarrasin	2700	3300	6000
56	Farine de sarrasin	2600	3400	6000
56	Farine de sarrasin	2500	3400	5900
56	Farine de sarrasin	2500	3300	5800
56	Farine de sarrasin	2200	3100	5300
29	Sac avec reste farine de sarrasin	2400	2700	5100
22	Sarrasin	2200	1600	3800
29	Galettes de pomme de terre	1600	1200	2800
56	Farine de sarrasin	170	160	330
56	Farine de sarrasin	170	150	320
56	Farine de sarrasin	210	90	300
29	Pâte à galette de pomme de terre	140	90	230
35	Farine de sarrasin	110	60	170
22	Sarrasin français	100	70	170
22	Sarrasin français	120	40	160
44	Farine de sarrasin	20	20	40
44	Farine de sarrasin	10	< 1	10
22	Sarrasin origine Chine	nd	nd	0
22	Sarrasin français	nd	nd	0
22	Farine de sarrasin	nd	nd	0
22	Sarrasin	nd	nd	0
22	Sarrasin	nd	nd	0
22	Sarrasin	nd	nd	0
29	Graines de sarrasin	nd	nd	0
35	Farine de sarrasin	nd	nd	0
56	Sarrasin français	nd	nd	0

Au total, pour l'année 2007, 28 analyses ont été réalisées parmi lesquelles :

- 9 analyses ont une teneur inférieure à la limite de détection de 0,1 µg/kg ;
- 2 analyses ont une teneur entre 1 et 100 µg/kg ;
- 7 analyses ont une teneur entre 100 et 1000 µg/kg ;
- 10 analyses ont une teneur supérieure à 1000 µg/kg.

Tableau 2 : Résultats d'analyses réalisées par la DGCCRF pour l'année 2008, en µg/kg.

Département d'analyse	Produits analysés	Atropine	Scopolamine	Total
56	Farine de sarrasin	820	520	1340
29	Farine de sarrasin	800	400	1200
29	Farine de sarrasin biologique	360	340	700
Etude de recherche	Farine de sarrasin biologique	330	320	650
35	Farine de sarrasin	350	270	620
Etude de recherche	Farine de sarrasin	10	100	110
29	Farine de sarrasin	50	40	90
56	Farine de sarrasin	11	9,8	20,8
56	Farine de sarrasin biologique	8,6	9,9	18,5
56	Farine de sarrasin	6,5	7,9	14,4
56	Farine de sarrasin	4,6	7,4	12
56	Farine de sarrasin	3,5	2,6	6,1
29	Farine de sarrasin	1,8	1,9	3,7
35	Farine de sarrasin	1,45	< 1	1,45
29	Farine de sarrasin	nd	nd	0
29	Farine de sarrasin, Chine	nd	nd	0
35	Farine de sarrasin	< 1	< 1	0
35	Farine de sarrasin	< 1	nd	0
35	Graines de sarrasin	nd	nd	0
35	Graines de sarrasin	nd	nd	0
35	Graines de sarrasin	nd	nd	0
35	Graines de sarrasin	nd	nd	0
35	Farine de sarrasin	< 1	nd	0
35	Farine de sarrasin	nd	nd	0
35	Farine de sarrasin	nd	nd	0
35	Farine de sarrasin	nd	nd	0
35	Farine de sarrasin	nd	nd	0
35	Farine de sarrasin	nd	nd	0
56	Farine de sarrasin	nd	nd	0
56	Farine de sarrasin	nd	nd	0
56	Farine de sarrasin	nd	nd	0
56	Farine de sarrasin	< 1	< 1	0
56	Farine de sarrasin	< 1	< 1	0
56	Farine de sarrasin	< 1	< 1	0

Au total, pour l'année 2008, 34 analyses ont été réalisées parmi lesquelles :

- 20 analyses ont une teneur inférieure à la limite de détection de 0,1 µg/kg ou inférieure à 1 µg/kg ;
- 8 analyses ont une teneur entre 1 et 100 µg/kg ;
- 4 analyses ont une teneur entre 100 et 1000 µg/kg ;
- 2 analyses ont une teneur supérieure à 1000 µg/kg.

D'une manière générale, il apparaît que les teneurs observées en 2008 sont inférieures à celles de 2007.

En l'absence d'information sur l'origine des échantillons analysés, il n'est pas possible de déterminer si la contamination concerne majoritairement le sarrasin importé ou celui issu de la production nationale ou encore celui issu de l'agriculture biologique.

Il conviendrait de s'intéresser également au parcours du sarrasin afin d'écartier l'hypothèse d'une source de contamination commune, par exemple provenant d'une même minoterie.

4.6 Questions supplémentaires de la DGCCRF

Outre l'aspect toxicologique, ces alcaloïdes possèdent-ils un effet allergène ?

L'Afssa n'a pas connaissance d'effets allergènes propres à ces alcaloïdes.

Ces molécules peuvent-elles être détruites par la chaleur et, dans l'affirmative, dans quelles proportions ?

La résistance à la chaleur de l'atropine et de la scopolamine provenant de *Datura* a été mise en évidence dans une étude où du pain, préparé à partir de farine contaminée, présentait après cuisson entre 72 et 100% des alcaloïdes présents dans la farine (Freidman et Levin, 1989).

Peuvent-elles présenter une forme de synergie avec d'autres substances (telles l'alcool, ...).

L'Afssa n'a pas connaissance d'une éventuelle synergie avec l'alcool.

5. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DU CES « CONTAMINANTS »

L'Afssa considère qu'il est pertinent de fixer un seuil d'intervention comme outil d'aide à la gestion de la présence d'alcaloïdes (atropine* et scopolamine) en tant que substances indésirables dans la farine de sarrasin destinée à la consommation humaine. Le seuil proposé est de **100 µg/kg de farine en alcaloïdes totaux, pour la somme d'atropine* et de scopolamine.**

L'Afssa recommande de réaliser un plan d'échantillonnage de la matière première « sarrasin » adapté à ce type de contamination (hétérogène), en prenant pour exemple les procédures européennes décrites par le règlement (CE) n°401/2006 appliquées à la recherche des mycotoxines dans les céréales.

L'Afssa considère comme souhaitable de compléter la surveillance analytique de la teneur en alcaloïdes dans le sarrasin par une action de sensibilisation des agriculteurs dans les filières nationales pour une surveillance visuelle attentive de la présence de *Datura* dans leurs parcelles.

Enfin, considérant que le sarrasin est essentiellement importé et qu'à ce titre il pourrait être contaminé par d'autres espèces ou variétés que le *Datura stramonium* (commun en France) susceptibles de synthétiser d'autres alcaloïdes, une étude complémentaire pourrait être réalisée afin de déterminer si ceux-ci doivent être pris en compte.

6. BIBLIOGRAPHIE

- Afssa, 2004. Rapport Glucides et santé Etat des lieux, évaluation et recommandations, octobre 2004.
- Arcuri P. and Gauteri R., 1973. Morphine induced fetal malformations. III Possible mechanisms of action. *J Pharm Sci* **62**(2): 1626-1634.
- Back K., Newberne J., Weaver L., 1961. A toxicopathologic study of endobenzyl bromide, a new cholinergic blocking agent. *Toxicol Appl Pharmacol* **3**: 422-430.
- Beermann B., Hellstrom K., Rosen A., 1971. Gastrointestinal absorption of atropine in man. *Clinical Science* **40**(1), 95-106.
- Beuker E. and Platner W. 1956. Effect of cholinergic drugs on development of chick embryo. *Proc Soc Exp Biol Med* **91**: 539-543.
- Boissier J., Abdullah, 1952. Criminal mass poisoning with *Datura* seeds with one fatality. *Annales Pharmaceutiques Françaises* **10** :117-21.
- Boumba V. A., Mitselou A., Vougiouklakis T., 2004. Fatal poisoning from ingestion of *Datura stramonium* seeds. *Veterinary and human toxicology* **46**(2), 81-2.
- Bouquet J., 1935. Criminal poisoning with seeds of *Datura* and *Mandragora*. *Bulletin des Sciences Pharmacologiques* **42** : 456-9.
- Briggs G., Freeman R., Yaffe S. 1998. Drug pregnancy and lactation, Eds Baltimore Williams and Wilkins.
- Bruneton J. 1999. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (3° Éd.), éd. Tec et Doc Lavoisier, 1120p.
- Bruneton J. 2005. Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux (3° Ed.), éd. Tec et Doc Lavoisier, 632p.

* mélange racémique d'hyoscyamine

- Brunton L., Lazo J, Parker K., 2005. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition, ISBN 0-07-142280, 31984 pages.
- Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics, 2001. The transfer of drugs and other chemical into human milk. *Pediatrics* **108**: 776-789.
- Coremans P., Lambrecht G., Schepens P. *et al.*, 1994. Anticholinergic intoxication with commercially available thorn apple tea. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **32**: 589-592.
- Diaz D., Diaz S., Marx G., 1980. Cardiovascular effects of glycopyrrolate and belladonna derivatives in obstetric patients. *Bull NY Acad Med* **56**: 245-248.
- Dictionary of Natural Products (DNP ; CD Rom ; Chapman & Hall).
- Diker D., Markovitz D., Rothman M., Sendovski U., 2007. Coma as a presenting sign of *Datura stramonium* seed tea. *European journal of internal medicine* **18**(4): 336-8.
- EFSA – European Food Safety Authority, 2008. Tropane alkaloids (from *Datura sp.*) as undesirable substances in animal feed - Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain, Question number: EFSA-Q-2003-063, The EFSA Journal **691**: 1-55.
- Fazekas I. G., Dosa A., 1959. Recovery in a case of poisoning with a great amount of *Datura stramonium* seed. *Deutsche Zeitschrift fur die gesamte gerichtliche Medizin* **48**(3): 385-92.
- Friedman M., Levin C. E., 1989. Composition of Jimson Weed (*Datura stramonium*) Seeds. *J. Agric. Food Chem.* **37**(4): 998-1005.
- Garvin J. A., Rub H. O., 1923. Acute poisoning due to eating the seeds of the Jimson weed (*Datura stramonium*). *Archives of Pediatrics* **40**: 827-31.
- Heinonem O., Slone D., Shapiro S., 1977. *Birth defects and drugs in pregnancy*, eds Littleton: Publishing Sciences Group Inc., Massachusetts, 516 p.
- Hughes J.D., Clark J.A. Jr., 1939. Stramonium poisoning, a report of two cases. *J Am Med Assoc*, **112**(24): 2500-2502.
- Jick H., Holmes L., Hunter J., Madsen S., Stergachis A., 1981. First trimester drug use and congenital disorders. *JAMA* **246**: 343-346.
- Kanto J., Virtanen R., Iisalo E., Maenpaa K., Liukko P., 1981. Placental transfer and pharmacokinetics of atropine after a single maternal intravenous and intramuscular administration. *Acta Anaesth Scand* **25**:85–8.
- Kivalo I., Saarikoski S., 1977. Placental transmission of atropine at full-term pregnancy. *Br J Anaesth* **49**:1017–21.
- Kuwabara T., Ohshima K., 2004. A case of acute encephalopathy due to datura seed poisoning. *Clinical neurology*, **44**(6): 355-8.
- Masurel Thérèse - Contribution à l'étude de la contamination de l'ensilage de maïs par des adventices toxiques : conséquences pratiques chez les bovins ; TOU 3- 4064 ; soutenue le 15 juin 2007 à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- Miller B.R. and Friesen, R.H., 1988. Oral Atropine Premedication in Infants Attenuates Cardiovascular Depression during Halothane Anesthesia *Anesth Analg* **67**:180-185.
- Nishimura H., Tanimura T. 1976. Clinical Aspects of The Teratogenicity of Drugs. New York, NY:American Elsevier:63.
- Naude T. W., Gerber R., Smith R. J., Botha C. J., 2005. Datura contamination of hay as the suspected cause of an extensive outbreak of impaction colic in horses. *Journal of the South African Veterinary Association* **76**(2): 107-112.
- Onnen I., Barrier G., d'Athis Ph., Sureau C., Olive G., 1979. Placental transfer of atropine at the end of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* **15**:443–6.
- Paris, R.R., Moysé H., 1971. Précis de Matière Médicale, Masson.
- Piper J., Baum C., Kennedy D., Price P., 1988. Maternal use of prescribed drugs associated with recognized foetal adverse drug reactions. *Am J Obstet Gynecol* **159**: 1173-1177.
- Randell T., Saarnivaara L., Oikkonen M., Lindgren L., 1991. Oral atropine enhances the risk for acid aspiration in children, *Acta Anaesthesiol. Scand.* **35**(7): 651-653.
- Roodenburg P.J., Wladimiroff J.W., Van Weering H.K., 1979. Effect of maternal intravenous administration of atropine (0.5 mg) on fetal breathing and heart pattern. *Contrib Gynecol Obstet* **6**:92–7.
- Roper R. and Salem M., 1981. Effects of glycopyrrolate and atropine combined with antacid on gastric acidity. *Br J Anaesth* **53**: 1277-1280.
- Rwiza H.T., 1991. Jimson weed food poisoning. An epidemic at Usangi rural government hospital. *Tropical and geographical medicine* **43**(1-2): 85-90.
- Saarnivaara L., Kautto U.-M., Iisalo E., Pihlajamäki K., 1985. Comparison of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters following oral or intramuscular atropine in children. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **29**(5): 529-536.
- Salyi G., Abonyi T., 1994. Poisoning caused by seeds of *Datura stramonium* in horses: Case report. *Magyar Allatorvosok Lapja* **49**(11): 658-662.
- Steyn D.G., 1933. Poisoning by weeds contained in cereals (bread poisoning). *Journal of Veterinary Research*.
- Van der Meer M.J., Hundt H.K.L., Müller F.O., 1986. Metabolism of atropin in man. *J. Pharmacy Pharmacol.* **38**(10): 781-784.
- Stewart J.J., 1981. Gastrointestinal drugs. In: Wilson JT, ed. *Drugs in Breast Milk*. Australia (Balgowlah), ADIS Press: 65–71.

Volatier J.L., 2000. Enquête INCA individuelle et nationale sur les consommations alimentaires. Paris, Tec et Doc.
Watanabe T., Matsuhashi K., Takayama S., 1985. Study on the postnatal neurobehavioral development in rats treated prenatally with drugs acting on the autonomic nervous systems. *Folia Pharmacol Jpn* **85**(2): 79-90.
Zellers J., 1979. Influence of atropine and diphenylhydramine on the teratogenic capability of codeine in CF-1 mice. *Diss Absts Int B* **39**: 5870.

7. MOTS CLÉS.

Alcaloïdes, blé noir, sarrasin, atropine, scopolamine

Pascale BRIAND