



AGENCE FRANÇAISE  
DE SÉCURITÉ SANITAIRE  
DES ALIMENTS

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

Maisons-Alfort, le 25 juin 2009

## AVIS

### **de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur le rapport d'évaluation initiale établi par les autorités Néerlandaises concernant la mise sur le marché d'un nouvel ingrédient alimentaire : ingrédient synthétique pour gomme à mâcher, dans le cadre du règlement 258/97/CE.**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 27 mai 2009 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'avis sur le rapport d'évaluation initial établi par les autorités néerlandaises concernant la mise sur le marché d'un nouvel ingrédient alimentaire: ingrédient synthétique pour gomme à mâcher, dans le cadre du règlement 258/97/CE. Le rapport d'évaluation initial a été rédigé par les autorités néerlandaises, Bureau Nieuwe Voedingsmiddelen, et transmis aux services de la commission européenne par l'autorité compétente du Pays-Bas.

#### Contexte réglementaire :

Cet avis s'inscrit dans le cadre du règlement 258/97/CE relatif aux nouveaux aliments et nouveaux ingrédients alimentaires (NI). Selon le rapport des autorités néerlandaises, l'objet de cette demande appartient à la classe la classe 1.2 : «substances simples chimiquement définies ou des mélanges de celles-ci, la source du NA n'a jamais été utilisée comme aliment dans la Communauté ».

L'Afssa a reçu le 15 mai 2009, à l'initiative du notifiant, des informations complémentaires au dossier original et au rapport initial d'évaluation établi par les autorités néerlandaises. Ces informations ont été examinées également par l'Afssa.

Après consultation du Comité d'experts spécialisé « Additifs, arômes, auxiliaires technologiques », réuni le 11 juin 2009 et validation par correspondance, compte tenu du très court délai imparti pour cette évaluation, l'Afssa apporte les éléments d'éclairage suivants sur le rapport initial néerlandais :

#### Précision concernant la source du nouvel ingrédient :

Ce nouvel ingrédient (NI) est un mélange de deux polymères, un polyisoprène greffé avec de l'anhydride maléique (PIP-g-MA) et le monométhoxypolyéthylène glycol (MPEG). Aucune de ces substances n'a été utilisée dans l'alimentation humaine. Le notifiant fait cependant remarquer que des polymères synthétiques et naturels, en particulier des polyisoprènes, sont couramment utilisés comme gomme de base dans les chewing-gums. Des élastomères comme les polymères styrène-butadiène et polyisobutylène seraient aussi utilisés.

Le notifiant fait valoir que le NI et les polymères précurseurs de sa synthèse, ne doivent pas normalement être avalés et digérés, que ce sont des composés inertes et donc qu'ils ne présentent pas de risques pour la santé du consommateur. C'est pour cette raison que le notifiant n'a fourni aucune étude toxicologique sur le NI dans le dossier d'origine.

Les autorités néerlandaises n'ont pas discuté les préalables à l'origine de cette approche de l'analyse du risque. Elles ont cependant considéré que le dossier était très incomplet (i) sur les spécifications du NI et des polymères source, en particulier sur les monomères et oligomères et

autres substances de bas poids moléculaire, résidus de solvants, métaux lourds, (ii) sur certaines méthodes d'analyses et (iii) sur la composition de plusieurs lots de fabrication.

Concernant les spécifications chimiques du nouvel ingrédient :

Le NI est formé par la réaction de deux polymères commercialisés, le PIP-g-MA, polyisoprène greffé avec de l'anhydride maléique (MA) (poids moléculaire (PM) 25000 – 85000 Daltons, 1,2% (p/p) d'anhydride maléique) et le MPEG (PM 2000 – 5000). Le PIP-g-MA est utilisé dans l'industrie des colles. Le MPEG est utilisé dans l'industrie pharmaceutique, cosmétique et alimentaire.

Des spécifications très précises ont été définitivement établies par le notifiant après plusieurs compléments d'informations demandés par l'autorité néerlandaise. Ces compléments concernaient l'identité des contaminants/impuretés présents dans les deux matières premières et dans le produit fini.

Les autorités néerlandaises ont considéré que les spécifications du NI devaient être complétées. En effet, aucune purification du produit fini n'est envisagée après synthèse et les impuretés et contaminants des matières premières qui sont susceptibles d'être présents dans le produit fini, doivent être identifiés et spécifiés. Après plusieurs demandes de compléments à la firme, les autorités concluent que les spécifications définies (dont la conformité de chaque lot de production est sous la responsabilité du notifiant) caractérisent de façon adéquate le NI. De même, les méthodes analytiques proposées par le notifiant ont été acceptées par l'autorité néerlandaise.

**L'Afssa remarque que la fixation des spécifications chimiques de tous les composants de ce nouvel ingrédient n'a pas toujours été établie.**

Concernant les effets du procédé de production appliqué au nouvel ingrédient :

Le NI est produit par mélange des PIP-g-MA et MPEG dans un rapport stœchiométrique 1 à 1,5, en absence de solvant, à 120 – 150°C pendant 24h. A la fin de la réaction, de l'eau est ajoutée au mélange (hydrolyse des anhydrides maléique n'ayant pas réagi). Le produit final contient 70% de polymère greffé et 30% de MPEG libre. Aucune purification ultérieure n'est réalisée.

Le MPEG réagit avec les résidus de MA et se greffe sur la chaîne du polymère. La réaction est suivie par FTIR (spectroscopie infrarouge par transformée de Fourier) qui met en évidence les groupements anhydride maléique. Moins de 10% de ces groupements sont détectés après 24h de réaction. Le polymère synthétisé est extrudé sous forme de vermicelles.

Les autorités néerlandaises ont considéré que le procédé de production était correctement décrit. Le notifiant s'engage à utiliser des matières premières dont les contaminants et impuretés sont conformes aux spécifications définies dans le dossier.

Concernant l'utilisation antérieure de l'organisme utilisé comme nouvel ingrédient :

Le NI ainsi que ses précurseurs n'ont jamais été utilisés dans l'alimentation humaine. Des polyisoprènes naturels (ayant en particulier une configuration *cis* comme le NI) sont autorisés comme gomme de base dans les gommes à mâcher. Divers polymères synthétiques comme les polyéthylènes, polyisobutylène, polystyrène-butadiène et isobutylène-isoprène sont aussi utilisés pour la fabrication des gommes à mâcher.

Concernant la consommation/niveau d'utilisation prévu du nouvel ingrédient :

Il est estimé que le NI est incorporé à des taux compris entre 3 et 15% (p/p) dans le produit final (gomme à mâcher), avec un taux moyen de 10 %. Le NI ne serait que l'un des nombreux ingrédients entrant dans la composition des gommes de base.

Le notifiant utilise plusieurs sources pour calculer la consommation journalière de gommes à mâcher. La consommation moyenne de gommes à mâcher pour la population générale a été

établie par le notifiant entre 1,1 et 1,6 g/j et la consommation au 97,5<sup>ème</sup> percentile entre 3,3 et 4,8 g/j. Avec un taux d'incorporation maximum du NI de 15 % dans le produit final, une exposition de 0,72 g/j au NI a été calculée pour les forts consommateurs. Les autorités néerlandaises ont validé ces calculs.

Concernant les informations d'ordre toxicologique sur le nouvel ingrédient :

Il n'y a pas de données toxicologiques dans la littérature concernant le polymère PIP-g-MA. Son PM, compris entre 25000 et 85000 Daltons, excluerait *a priori* toute absorption après administration orale. D'autre part, le notifiant indique que ce polymère ne peut pas être dégradé dans l'intestin, mais sans apporter de preuves expérimentales.

Une recherche bibliographique rapide conduite par l'Afssa n'a pas identifié de données toxicologiques pertinentes sur le MPEG, mise à part une étude de toxicité subaiguë par voie cutanée chez le rat et le lapin avec le MPEG-350, qui ne montre pas d'effets toxiques. Le notifiant mentionne les études réalisées avec les polyéthylènes glycols (PEG), qui sont des composés proches et pour lesquels le Joint FAO/WHO Expert Committee on food additives (JECFA) a définie une dose journalière admissible (DJA) de 10 mg/kg poids corporel (p.c.)/jour, équivalant à 600 mg/jour pour une personne de 60 kg. Pour ces mêmes composés, le Comité scientifique de l'alimentation humaine (SCF) a établi une DJA de 5 mg/kg p.c./jour, équivalant à 300 mg/jour pour une personne de 60 kg. Ces composés (PEG) ne sont ni génotoxiques, ni cancérigènes.

- *Propriétés mutagènes du NI dans le test d'Ames*

Le NI, en solution dans le tétrahydrofurane (THF), a été testé à des doses de 50 à 5000 µg/boîte sur 5 souches de *S. typhimurium*, en présence et en absence d'activation métabolique. L'étude est réalisée selon la ligne directrice OCDE 471 et en accord avec les BPL. Le composé est négatif dans ce test.

- *Etude de toxicité subaiguë chez le rat*

Les résultats de cette étude ont été fournis dans des informations complémentaires. Selon le résumé de cette étude, elle a été conduite conformément à la ligne directrice OCDE 407 et a été réalisée conformément aux BPL. Des rats mâles et femelles (10/lot/sexe) ont reçu un aliment supplémenté par le NI aux concentrations de 0, 30000, 50000 et 80000 ppm, pendant 28 jours. Ces concentrations dans l'aliment correspondent respectivement à 0, 2394-2352, 4160-4182 et 6879-6844 mg/kg pc/jour (mâles-femelles). Aucun effet toxique n'a été observé quelle que soit la dose administrée. La dose sans effet indésirable observé (DSEIO) est  $\geq$  80000 ppm soit 6879-6844 mg/kg pc/jour. Si l'on considère que l'exposition maximale du consommateur est de 0,72 g/jour, soit 12 mg/kg pc/jour pour une personne de 60 kg, le facteur de sécurité serait  $\geq$  à 570.

- *Etude in vitro des effets des enzymes digestives sur le polymère*

La libération de MPEG à partir de la gomme de base (contenant 12 % du NI) a été étudiée *in vitro*, d'une part à l'aide d'un masticateur artificiel en présence de salive (1 heure), et d'autre part, en incubant la gomme à mâcher dans du suc gastrique pendant une nuit. Les quantités de MPEG libérées dans ces conditions ont permis de calculer qu'un fort consommateur de gommes à mâcher (0,72 g de NI) sera exposé en moyenne à 0,28 mg de MPEG par l'action de la salive et à 1,10 mg de MPEG par l'action du suc gastrique, soit au total à 1,38 mg/jour de MPEG. Cette valeur est rapprochée par le notifiant de la DJA de 300 mg/jour établie pour une personne de 60 kg par le SCF pour les PEG.

**L'Afssa observe que les PEG sont proches du MPEG mais ne sont pas identiques, et qu'en conséquence la DJA déterminée pour le PEG ne peut pas s'appliquer pas au MPEG, sans une évaluation spécifique du MPEG.**

- *Analyse du risque par le biais des monomères, solvants, additifs et impuretés spécifiés*

Cette méthode, validée par les autorités néerlandaises, a été privilégiée par le notifiant dans la mesure où les spécifications du NI sont très précises et seront contrôlées pour chaque lot mis sur le marché.

Toutes les données fournies par le notifiant ont été validées par les autorités néerlandaises qui concluent que les impuretés et les contaminants, aux taux spécifiés dans le NI, ne présentent pas de risque pour la santé du consommateur.

#### Concernant l'allergénicité et l'étiquetage

Les autorités néerlandaises considèrent que le NI ne présente pas de potentiel allergénique.

#### Conclusions et recommandations :

Les autorités néerlandaises, se basant sur les informations contenues dans le dossier et les compléments d'information reçus, concluent que le NI peut être autorisé comme ingrédient entrant dans la composition des gommes à mâcher, à condition que les spécifications complètes soient définies par le notifiant.

**L'Afssa remarque que le Ni est une substance chimique de synthèse, produite à partir de deux polymères qui, à sa connaissance, ne sont pas autorisés pour emploi dans l'alimentation humaine. L'un des polymères serait utilisé dans l'industrie de fabrication des colles. L'Afssa s'interroge sur l'opportunité d'évaluer ce nouveau polymère constitutif d'une base de gomme à mâcher en tant que nouvel ingrédient alors que ses applications et fonctionnalités dans la denrée finale l'assimileraient plus aux additifs alimentaires. De fait, il semblerait plus adéquat à l'Afssa de solliciter l'avis de l'Autorité européenne de sécurité des aliments sur ce produit, sous l'angle de l'utilisation d'un additif alimentaire en alimentation humaine.**

**L'Afssa considère qu'en raison de la présence d'oligomères pas complètement identifiés dans le NI, de l'absence d'étude de toxicité à long-terme sur le NI et de la large fraction de la population qui serait éventuellement exposée au NI et à ses impuretés, il serait nécessaire de fournir des résultats de tests complémentaires de génotoxicité. Le seul test de génotoxicité *in vitro* réalisé chez des bactéries sur ce NI n'est pas suffisant pour écarter des effets mutagènes et clastogènes sur des cellules de mammifères. Tout résultat positif ou ambigu dans un des tests de génotoxicité *in vitro* nécessiterait la réalisation de tests de génotoxicité *in vivo*.**

Pascale BRIAND

**Mots clés : nouvel ingrédient, novel food, gomme à mâcher, polyisoprène anhydride maléique (PIP-g-MA), monométhoxypolyéthylène glycol (MPEG).**