



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

relatif à l'évaluation du rapport d'évaluation initiale des autorités néerlandaises concernant la mise sur le marché d'un nouvel ingrédient alimentaire : copolymère pour gomme à mâcher

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique et technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie le 26 août 2011 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (Dgccrf) d'une demande d'avis relatif à l'évaluation du rapport d'évaluation initiale des autorités néerlandaises concernant la mise sur le marché d'un nouvel ingrédient alimentaire : copolymère pour gomme à mâcher.

2. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La substance objet de l'évaluation est un copolymère de méthyl-vinyl-éther et d'anhydride-maléique partiellement hydraté. Il s'agit d'un terpolymère (numéro CAS 9011-16-9), constitué, pour les formes hydratées, d'une répétition de trois sous-unités composées de méthyl-vinyl éther (MVE – numéro CAS 107-25-5), d'anhydride maléique (MAN – numéro CAS 107-25-5) et d'acide maléique (MAA – numéro CAS 110-16-7).

L'utilisation du copolymère comme nouvel ingrédient (NI) dans les bases de gommes à mâcher se limitera à deux formes anhydrides du copolymère (poids moléculaire > 400 000 daltons) : une forme A et une forme B de spécification similaire, excepté la présence dans la forme B de butyle-hydroxy-toluène BHT (antioxydant).

Le copolymère a fait l'objet d'une demande de mise sur le marché auprès des autorités néerlandaises au titre du Règlement CE n°258/97 relatif aux nouveaux aliments et aux nouveaux ingrédients alimentaires. Le rapport d'évaluation initiale établi par les autorités néerlandaises est soumis à l'Anses pour observations ou objections éventuelles.

A la suite des demandes des autorités néerlandaises, des spécifications précises ont été établies par le pétitionnaire. Ces spécifications concernaient les niveaux de résidus tels que les niveaux maximal de résidus MVE et MAN restant dans le copolymère après synthèse et les niveaux maximal des impuretés présentes dans les produits de départ : méthanol (dans le MVE). De même pour les substances volontairement ajoutées, soit pour initier la synthèse du copolymère (di-lauroyl peroxyde : LP), soit pour stabiliser les formes B du copolymère (du BHT).

Le pétitionnaire considère que le NI appartient à la classe 1.2 définie dans la Recommandation 97/618 de la Commission européenne regroupant les substances simples chimiquement définies ou des mélanges de celles-ci, ne provenant pas de végétaux, d'animaux ou de micro-organismes génétiquement modifiés, et dont la source n'a jamais été utilisée comme aliment dans la Communauté européenne. D'après le tableau II de la recommandation 97/618, les informations requises pour les NI de la classe 1.2 sont les suivantes :

- I. Spécification du NI
- II. Effet du procédé de production appliqué au NI
- III. Utilisation antérieure de l'organisme utilisé comme source de NI
- IX. Consommation/Niveau d'utilisation prévu
- XI. Informations d'ordre nutritionnel sur le NI
- XII. Informations d'ordre microbiologique sur le NI
- XIII. Informations d'ordre toxicologique sur le NI

En juin 2011, les autorités néerlandaises acceptent cette proposition de classement, considérant que le copolymère est bien un nouvel ingrédient pour gomme à mâcher.

3. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par les Comités d'experts spécialisés (CES) « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques (AAAT) » (consulté par correspondance en raison des courts délais de réponse impartis) sur la base du rapport initial rédigé par un rapporteur appartenant à ce comité.

4. ANALYSE ET CONCLUSION DES CES

I. Spécifications du NI

La substance objet de l'évaluation est un copolymère de méthyl-vinyl-éther et d'anhydride-maléique partiellement hydraté. Il s'agit d'un terpolymère (numéro CAS 9011-16-9), constitué, pour les formes hydratées, d'une répétition de trois sous-unités composées de méthyl-vinyl éther (MVE – numéro CAS 107-25-5), d'anhydride maléique (MAN – numéro CAS 107-25-5) et d'acide maléique (MAA – numéro CAS 110-16-7).

Lors de l'examen du premier dossier d'autorisation, les autorités néerlandaises ont souligné l'importance que des spécifications très précises soient définies pour le NI car aucune procédure de purification n'est prévue après la synthèse, signifiant qu'en plus des polymères, des composés de bas poids moléculaires peuvent être présents dans le produit fini. Dans la dernière version du dossier d'autorisation, le pétitionnaire identifie la composition du produit et ses impuretés. Le risque sanitaire lié à la présence de ces impuretés sera évalué dans la partie toxicologique du dossier.

Le pétitionnaire a fourni les résultats d'analyse sur 12 lots au total, dont 5 lots récents, du NI produits dans une installation pilote démontrant ainsi que ces lots sont conformes aux spécifications

définies. Il indique que ces résultats permettent de montrer que le procédé de fabrication et le produit obtenu sont hautement reproductibles, et que le NI est conforme aux spécifications.

Les autorités néerlandaises ont considéré que les spécifications finales définissent le produit de manière adéquate.

Le CES AAAT considère que les spécifications des produits entrant dans la synthèse du copolymère et les spécifications du copolymère sont bien définies dans le dossier. Les spécifications du NI indiquent des quantités maximales résiduelles de MVE de 1000 ppm (mg/kg) et de MAN de 250 ppm (mg/kg) sur la base du dosage de l'acide maléique.

II. Effet du procédé de production appliqué au NI

Le NI synthétisé est obtenu par copolymérisation de MVE et MAN, avec un excès de MVE dans le milieu. La synthèse est initiée par du di-lauroyl peroxide (LP). Le pétitionnaire mentionne que le LP est déjà utilisé dans des matériaux plastiques au contact des aliments, avec une limite spécifique de migration de 0,05 mg/kg. Les spécifications de ces 3 composés entrant dans la synthèse du NI sont données en annexe du dossier.

Pour stabiliser les formes B du polymère, d'une viscosité spécifique supérieure à 3,5, 100 ppm (mg/kg) de BHT sont ajoutées. Le BHT est un additif alimentaire autorisé (E 321) en alimentation humaine.

Une réaction de post-purification (par séchage à la vapeur) du produit final est réalisée pour éliminer l'excès de MVE. Une réaction d'hydratation peut être réalisée avec de l'eau chaude ou de la vapeur pour convertir les unités d'anhydride maléique en acide maléique, permettant d'ajuster le ratio groupes anhydrides / groupes acides dans le NI.

Le pétitionnaire signale la présence comme impuretés possibles dans les produits de départ, de méthanol et d'acétaldéhyde et discute cet aspect dans la partie toxicologie.

Les autorités néerlandaises ont considéré que le procédé de production était correctement décrit dans le dossier initial compte tenu des compléments d'informations fournis par la suite.

Le CES AAAT considère que le procédé de synthèse est bien décrit et que des valeurs maximales résiduelles de méthanol (0,2 %) et d'acétaldéhyde (0.2 %) sont définies.

III. Utilisation antérieure de l'organisme utilisé comme source de NI

Le copolymère étant un nouveau produit de synthèse, le dossier ne présente aucune information d'une utilisation antérieure. Cependant le notifiant indique dans le dossier que des copolymères du même type sont commercialisés et utilisés en tant qu'ingrédients pour gommages à mâcher. Le pétitionnaire précise que ces copolymères ont été aussi utilisés pendant des années dans des produits d'hygiène buccale, des adhésifs pour les dents et des dentifrices. Le copolymère le plus utilisé dans les dentifrices est le copolymère de MVE/MAA (numéro CAS 2513-40-6) à des concentrations voisines de 2 % (p/p). Celui utilisé dans les adhésifs pour les dents est un mélange de sels de sodium et de calcium du copolymère de MVE/MAN, à des concentrations de 27 % (p/p) dans les formulations.

Les autorités néerlandaises ne se sont pas prononcées sur cet aspect.

Cet aspect ne soulève pas de remarques de la part du CES AAAT.

IX. Consommation/Niveau d'utilisation prévu

Le copolymère sera utilisé dans les gommes à mâcher de tout type (chewing-gums¹), ordinaires et sans sucres, à des concentrations ne dépassant pas 2 % (p/p) avec l'objectif technologique de les rendre moins adhérents et donc de faciliter le décollage / nettoyage des gommes à mâcher collées "négligemment" sur des surfaces.

Le pétitionnaire a estimé les consommations générales de gomme à mâcher, tous types confondus, sur la base d'études de consommation conduites pour l'Association Américaine des Industries Productrices de gommes à mâcher. Les autorités néerlandaises acceptent le principe d'utiliser les données de consommation issues des données collectées sur des périodes de 3 à 4 semaines.

A partir de cette enquête, les consommations moyennes de gommes à mâcher calculées par le pétitionnaire pour la population générale sont en moyenne de 0,7 g/jour et de 2,1 et 3,2 g/jour, respectivement, aux 95^{ème} et 97^{ème} percentiles. Des consommations de gomme à mâcher ont pu être calculées séparément pour des enfants de tranches d'âges différentes (3 à 5 ans - 6 à 7 ans - 8 à 12 ans - 13 à 17 ans). Les consommations moyennes des enfants, aux 90^{ème} et 97^{ème} percentiles restent en dessous des valeurs de consommation pour la population générale.

Toutefois, dans une approche conservatrice le pétitionnaire a décidé de retenir pour ses calculs des consommations fortes de gomme à mâcher de 10 g/jour, contenant 0,2 g du NI/kg (2 %), correspondant à environ 3,3 mg du NI/kg de poids corporel/jour pour un adulte de 60 kg, et à environ 10 mg NI/kg poids corporel/jour pour un enfant de 20 kg.

Les autorités néerlandaises estiment que les données de consommation forte présentées dans le dossier (10 g/jour) sont acceptables pour le calcul des valeurs d'exposition au NI, dans la mesure où cette valeur d'exposition intègre de marges d'exposition suffisantes dans le cas des forts consommateurs de gomme à mâcher

Le CES AAAT remarque que les calculs d'exposition présentés semblent surestimer la consommation potentielle du NI. Bien que l'extrapolation de la consommation du NI à partir de la consommation de gomme à mâcher semble difficile sans disposer d'informations sur le temps moyen de mastication et sur la quantité reléguée pendant la mastication, de l'avis du CES, l'hypothèse de calcul d'exposition sera toujours maximaliste car elle considère que tout le NI est absorbé par l'organisme lors de la mastication de la gomme à mâcher. Or, l'objectif technologique d'emploi du NI dans les gommes à mâcher est de ne pas être absorbé pour obtenir l'effet anti-adhérent recherché. Par ailleurs, une étude conduite *in vitro* sur la stabilité du copolymère aux enzymes digestives (fournie dans le dossier d'autorisation) suggère que la biodisponibilité du copolymère serait négligeable du fait de l'absence totale de dégradation enzymatique dans ces conditions.

XI. Informations d'ordre nutritionnel sur le NI

Le pétitionnaire indique que l'addition du copolymère aux gommes à mâcher n'a pas d'effet nutritionnel car le NI n'est pas un nutriment. Selon le pétitionnaire, le NI sera incorporé dans la partie insoluble de la gomme à mâcher et ne sera donc pas *a priori* avalé, mais éliminé avec la gomme à mâcher. Le pétitionnaire mentionne aussi que le NI ne contient pas de polymères de poids moléculaire < à 100,000 daltons et que celui-ci ne sera pas absorbé compte tenu du fait qu'il est généralement admis que des polymères avec un poids moléculaire > à 1000 daltons ne sont pas absorbés. D'ailleurs, sur la base d'une étude *in vitro*, le NI n'a pas montré de différences en termes de produits de décomposition après avoir été exposé à des enzymes digestives (telles que

¹ L'Association Internationale des Chewing-Gum a proposé de définir le Chewing-gum comme "Produit fabriqué à partir de bases de gommes naturelles ou de synthèse, contenant les agents de saveurs, les édulcorants (de charge ou intenses) les arômes et autres additifs. Ceci inclue les gommes à mâcher (bubble-gums et les gommes pour rafraichir l'haleine).

l'α-amylase, la pepsine et à une combinaison de pancréatine, de lipase et d'un extrait de sels biliaires). En conséquence, le pétitionnaire a estimé qu'il est peu probable que le copolymère soit absorbé.

Les autorités néerlandaises ont estimé que compte tenu de la composition de la gomme à mâcher et de la façon dont elle est consommée, le NI ne devrait pas avoir d'effets indésirables sur la disponibilité nutritionnelle.

Le CES AAAT est de l'avis des autorités néerlandaises.

XII. Informations d'ordre microbiologique sur le NI

Le pétitionnaire a précisé que le NI est produit par synthèse chimique et non pas en utilisant des microorganismes. Par ailleurs, le pétitionnaire n'a pas considéré possible que des microorganismes puissent se développer sur le NI. Les autorités néerlandaises ont demandé cependant la confirmation expérimentale de ces informations, et en réponse, le pétitionnaire a défini des spécifications microbiologiques pour le NI en se fondant sur la US Pharmacopeia. Les investigations microbiologiques conduites par la suite sur des lots du NI ont satisfait les spécifications définies.

Les autorités néerlandaises ont estimé que la sécurité microbiologique du NI est suffisamment renseignée par les investigations microbiologiques conduites.

Ce point ne soulève pas de remarques de la part du CES AAAT.

XIII. Informations d'ordre toxicologique sur le NI

a. Biodisponibilité/Devenir métabolique du copolymère

Le pétitionnaire a fourni en annexe les résultats d'une étude de distribution du NI marqué au carbone-14 (¹⁴C) chez le rat. Dans cette étude, le copolymère se retrouve essentiellement dans les fèces. Aucune radioactivité n'est mesurée dans les organes examinés des rats, 84 heures après l'administration. Une très petite quantité de matériel radio-marqué apparaît dans les urines et au niveau du CO₂ expiré. Le pétitionnaire en conclut qu'une très faible fraction du NI est absorbée mais ne s'accumule pas dans l'organisme.

Les autorités néerlandaises suggèrent d'interpréter ces résultats avec prudence car les méthodes utilisées ne sont pas standardisées.

Le CES AAAT est d'accord avec les autorités néerlandaises. En effet, l'étude de distribution présentée n'est pas suffisamment complète pour tirer des conclusions sur la biodisponibilité du NI chez le rat. De l'avis du CES AAAT, les résultats de l'étude *in vitro* conduite avec des enzymes digestives, décrite plus haut, suggère une faible biodisponibilité du NI.

b. Etude de toxicité sub-chronique chez le rat

Le dossier d'autorisation rapporte une étude de toxicité de 90 jours chez 15 rats mâles et 15 rats femelles par administration de 0,5 et 3 % de sel de résine du NI dans l'alimentation. Aucun effet adverse n'a été observé aux 2 doses administrées. Le pétitionnaire établit à partir de la dose la plus forte 3 % et d'un coefficient de conversion² une DSEIO³ (dose sans effet indésirable observé) de 3000 mg/kg poids corporel/jour..

Les autorités néerlandaises ont souligné que ces expériences datent d'une période où il n'existait pas de protocole international accepté pour cette procédure.

Le pétitionnaire a donc fourni une nouvelle étude de 90 jours chez le rat suivant les normes FDA Redbook 2000 et OCDE 408, suivant les normes BPL (bonnes pratiques de laboratoire).

Des quantités croissantes de NI (0, 10 000, 25 000 et 50 000 ppm) sont administrées dans la nourriture chez 20 rats mâles et 20 rats femelles. Sur les 90 jours de suivi, aucune altération, pouvant être considérée comme effet indésirable, n'a pu être mise en évidence. Le pétitionnaire conclut que la dose la plus élevée peut représenter une DSEIO soit : 3530 mg/kg poids corporel/jour chez les mâles et 4109 mg /kg poids corporel/jour chez les femelles.

Les autorités néerlandaises valident ces conclusions et confirment que les valeurs ci-dessus peuvent être considérées comme des valeurs de NOAEL pour le NI.

c. Evaluation du risque lié à l'utilisation du NI dans les gommes à mâcher aux quantités spécifiées.

A partir des DSEIO (déterminées ci-dessus), et d'une consommation globale forte de gomme à mâcher de 10 g/jour pour l'ensemble de la population, les marges de sécurité calculées sont de 1060 pour un adulte de 60 kg et de 353 pour un enfant de 20 kg.

Les autorités néerlandaises estiment que ces marges de sécurité sont suffisantes.

Le CES considère que l'ensemble des paramètres déterminés lors de l'étude de 90 jours chez le rat ne présente pas de différences significatives par rapport aux animaux témoins. Il est donc possible d'identifier une DSEIO à partir de la plus forte dose testée dans cette étude, 50 000 ppm (3 % dans le régime), correspondant à 3530 mg/kg poids corporel/jour chez les rats mâles.

L'étude de la toxicité de 90 jours, conduite selon des protocoles expérimentaux récents et suivant les normes BPL, n'ayant pas mis en évidence d'effet adverse, notamment au niveau des examens d'anatomopathologie réalisés, il apparaît raisonnable qu'aucune étude de toxicité chronique (cancérogenèse et étude sur les fonctions de reproduction) ne soit présentée dans le dossier.

Les valeurs de consommation choisies sont des valeurs fortes et l'hypothèse appliquée pour les calculs est considérée comme maximaliste puisqu'elle estime que la totalité des 2 % du Ni dans la gomme à mâcher est absorbée. Or, le CES remarque que l'étude *in vitro* conduite avec des enzymes digestives suggère une faible biodisponibilité du NI.

² Coefficient de conversion de 0,1 recommandé par la FDA (provenant de la quantité en ppm de la substance dans l'alimentation, convertie à la valeur en mg/ kg de poids corporel pour les jeunes rats).

³ NOAEL en anglais.

Compte tenu de ces considérations le CES AAAT est en accord avec les autorités néerlandaises et considère que les marges de sécurité sont suffisantes.

d. Toxicité liée aux contaminants résiduels du NI

Les autorités néerlandaises insistent sur la nécessité de spécifier des valeurs maximales limites pour les contaminants présents dans le NI. En réponse aux demandes des autorités néerlandaises, le pétitionnaire fournit des données concernant l'innocuité des contaminants dans le NI.

Concernant le MVE: peu de données sont fournies, si ce n'est un résumé de quelques études (une étude de 28 jours par inhalation chez le rat; un test de Ames et un test de micronoyaux chez la souris par voie orale). De ces résumés, le pétitionnaire conclut qu'il n'y a aucune donnée qui puisse suggérer un effet indésirable du MVE dans le contexte d'utilisation du NI.

Concernant l'acétaldéhyde: le pétitionnaire se base sur un document de la FDA et argumente que même si un effet cancérigène de l'acétaldéhyde par inhalation a été identifié, il n'a pas été montré que cet effet soit reproduit lors d'une ingestion par voie orale. Dans ce même document, des données sont présentées concernant l'occurrence naturelle de cette substance au travers de toutes voies d'exposition possibles, y compris par l'alimentation. Ce document donne une concentration maximale à l'acétaldéhyde dans l'alimentation de l'ordre de 470 ppm (mg/kg d'aliments). Le pétitionnaire indique que les niveaux d'acétaldéhyde provenant de son utilisation de NI dans les gommes à mâcher ne devraient pas dépasser 10 ppm (mg/kg gomme à mâcher).

Concernant le BHT: son addition au NI à un taux de 100 ppm (mg/kg gomme à mâcher) a comme objectif de stabiliser les formes B du NI. Ceci aboutit à des quantités maximales de 2 ppm (mg/kg) dans les gommes à mâcher. Le pétitionnaire déclare que ces taux ne posent pas de problèmes de sécurité compte tenu que le BHT est un additif alimentaire autorisé dans les gommes à mâcher, jusqu'à des quantités maximales de 400 mg /kg de gomme à mâcher pour l'ensemble des antioxydants utilisés (gallates, BHT et BHA)⁴.

Concernant le méthanol: le pétitionnaire sur la base des spécifications qu'il a défini limite les résidus de méthanol à des valeurs maximales de 500 ppm (mg/kg). A ce niveau, compte tenu des quantités de NI incorporées dans les gommes à mâcher, les résidus de méthanol seraient au maximum de l'ordre de 10 ppm (mg/kg). Ces valeurs résiduelles en méthanol dans les denrées sont en accord avec la réglementation européenne sur les solvants d'extraction⁵.

Concernant le dilauroyl peroxyde (LP) : il est utilisé comme initiateur de la synthèse du copolymère. Le LP peut donc se retrouver dans le produit final. Peu de données sont fournies sur les valeurs résiduelles du LP dans le NI et sur la gestion du risque liée à la présence dans les gommes à mâcher. Dans le document final, le pétitionnaire réduit les valeurs résiduelles limites de LP à 15 ppm (mg/kg).

Les autorités néerlandaises considèrent que dans le dossier final, le notifiant présente assez d'évidences pour conclure à l'innocuité des niveaux de résidus de contaminants présents dans les gommes à mâcher, après adjonction de 2 % du NI à ces gommes à mâcher.

⁴ Directive 95/2/CE du Parlement européen et du Conseil du 20 février 1995 concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants.

⁵ Directive 88/344/CEE du Conseil, du 13 juin 1988, relative au rapprochement des législations des États membres concernant les solvants d'extraction utilisés dans la fabrication des denrées alimentaires et de leurs ingrédients.

Le CES AAAT considère que :

Concernant le MVE : Les spécifications des valeurs maximales de MVE dans le NI sont de l'ordre de 1000 ppm (mg/kg) qui représentent pour une valeur maximale de 2 % de NI dans les gommages à mâcher, des valeurs résiduelles de 20 ppm (mg/kg). Ainsi, une consommation de 10 g/jour de gomme à mâcher représenterait une exposition maximale théorique de 200 µg de MVE/jour.

Une recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier des données précises issues d'études toxicologiques expérimentales à doses répétées concernant le MVE, hormis une étude de toxicité aiguë dans laquelle une LD₅₀ de 4900 mg/kg de poids corporel par voie orale a été identifiée. Cependant l'utilisation d'un composé similaire, le MVE-2, dans une étude clinique de phase I chez l'homme⁶ n'a montré l'apparition d'aucun effet indésirable pour des doses cumulées de MVE- 2 allant jusqu'à 2500 mg.

Concernant l'acétaldéhyde: les spécifications des valeurs résiduelles dans le MVE sont de l'ordre de 0,2 % maximum, ce qui représente pour une incorporation de 2 % du NI dans les gommages à mâcher des valeurs résiduelles d'acétaldéhyde de 10 ppm (mg/kg). Ainsi, la consommation de 10 g/jour de gomme à mâcher représenterait donc une exposition maximale théorique de 100 µg d'acétaldéhyde/jour.

Une étude de Til et al.⁷ de toxicité sub-chronique par voie orale chez le rat a permis d'identifier une DSEIO de 125 mg/kg de poids corporel/jour sur la base d'une hyperkératose locale du pré-estomac (*forestomach*). En comparant cette DSEIO aux valeurs résiduelles maximales théoriques de 100 µg d'acétaldéhyde, les marges de sécurité par rapport à cette DSEIO seraient d'environ 75000. Les valeurs résiduelles d'acétaldéhyde dans la gomme à mâcher sont aussi à comparer avec la concentration d'acétaldéhyde dans l'alimentation de l'ordre de 470 ppm (mg/kg d'aliments).

L'innocuité des résidus de contaminants dans le NI destiné à l'utilisation dans les gommages à mâcher repose sur le respect des spécifications chimiques définies. Si ces spécifications sont bien respectées, le CES est en accord avec les autorités néerlandaises.

e. Propriétés génotoxiques

Le dossier contient deux études concernant la recherche d'effets génotoxiques du copolymère.

- f. La première étude *in vitro* est une recherche d'effets mutagènes par un test de Ames. La substance testée est identifiée comme S-97 BF. Le test utilise 5 souches de *Salmonella typhimurium*, exposées à 6 concentrations différentes avec ou sans activation par un homogénat S9. Aucun effet mutagène n'est mis en évidence aux concentrations testées.
- g. La deuxième étude *in vivo* est une recherche d'effets clastogènes par le test de micronoyaux chez la souris. Sont administrées, par gavage à des souris mâles et femelles, 3 quantités différentes de la même substance. Après sacrifice à 24, 48 et 72h, la moelle osseuse est observée. Aucune augmentation du nombre de micronoyaux n'est observée dans les érythrocytes polychromatiques (PCE).

Les autorités néerlandaises considèrent comme recevable l'absence d'effet mutagène du NI tel que démontré par les études présentées dans le dossier.

⁶ Hainsworth et al. 1986. Phase I study of MVE-2 evaluating toxicity and biologic response modification capability. *Cancer Immunol Immunother*, 22: 68-71.

⁷ Til et al. 1988. Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats. *Food Chem Toxicol*. 26:447-52.

Le CES AAAT observe que les tests présentés par le pétitionnaire ne montrent pas d'effets génotoxiques. Le CES AAAT est d'accord avec les autorités néerlandaises sur le fait que ces résultats écartent un effet génotoxique du NI.

Un rapport final de synthèse concernant des tests d'innocuité, dont des tests de génotoxicité, sur deux formes d'ester (éthyl et butyl) des copolymères de PVM et de PVM/MA, de structure très proche à celle du NI, a permis au Comité d'Experts sur les Produits Cosmétiques de conclure quant à l'innocuité de ces deux copolymères pour un usage comme ingrédients dans des produits cosmétiques⁸.

Ces données renforcent la conclusion que des copolymères semblables au NI ne présentent pas d'effet génotoxique.

h. Concernant l'allergénicité:

Les autorités néerlandaises soulignent l'absence de données dans le dossier sur de possibles effets allergènes du NI dans les gommages à mâcher. Le notifiant déclare que le NI ne contient aucun des allergènes listés dans la Directive 2006/142/CE et que le produit n'entre pas en contact avec des protéines qui pourraient avoir des propriétés allergisantes.

Compte tenu de ces déclarations, des données disponibles sur les méthodes de production, et de l'utilisation de composés similaires dans des produits d'hygiène buccale, les autorités néerlandaises estiment qu'il n'y a pas lieu de soupçonner que le NI, contenu dans les gommages à mâcher, puisse engendrer des effets de type allergène.

Le CES AAAT est en accord avec l'interprétation des autorités néerlandaises.

Conclusions générales des autorités néerlandaises :

Les autorités néerlandaises concluent à l'innocuité du NI pour une utilisation dans les gommages à mâcher, dans les conditions spécifiées, a été convenablement démontrée par les données dans le dossier associées à l'ensemble des compléments d'informations fournies par le pétitionnaire.

Conclusions générales du CES AAAT

Depuis le premier dépôt du dossier sur le NI en 2008, de nombreuses demandes d'informations complémentaires ont été adressées au pétitionnaire par les autorités néerlandaises. Les réponses fournies par le pétitionnaire ayant permis de mieux étayer le dossier en éliminant un grand nombre d'interrogations.

Le CES AAAT considère que les spécifications chimiques des composés primaires nécessaires à la synthèse du NI sont acceptables, notamment par rapport aux teneurs maximales en contaminants. Ceci permet d'écartier un risque liée à leur présence inévitable dans les gommages à mâcher à partir du moment où ces spécifications sont respectées.

Concernant les aspects toxicologiques, le CES considère comme acceptable la DSEIO identifiée à partir d'une étude de toxicité 90 jours réalisée conformément aux procédures OCDE. Par ailleurs, les études de génotoxicité réalisées *in vivo* et *in vitro* ne mettent pas en évidence d'effets génotoxiques du NI dans les conditions testées.

⁸ Zondlo PM. 1993. Final report on the Safety Assessment of Ethyl Ester of PVM Copolymer and Butyl Ester of PVM/MA Copolymer/MANPOWER. Journal of American College of Toxicology. 12: 243-256.

Concernant la stabilité du copolymère, les résultats négatifs de l'action des enzymes digestives sur le NI montrent qu'il n'est pas dégradé en monomères dans les conditions de l'essai et qu'en conséquence, cela suggère une faible biodisponibilité.

Concernant l'usage de copolymères similaires, le CES AAAT remarque que depuis de nombreuses années ces copolymères sont utilisés dans les produits d'hygiène buccale, les agents fixant pour les prothèses dentaires et les dentifrices.

En conséquence, le CES AAAT est d'accord avec les conclusions générales des autorités néerlandaises.

• **CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

L'Anses adopte les conclusions du CES Additifs, arômes et auxiliaires technologiques (AAAT).

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

NOUVEL INGREDIENT; COPOLYMERE DE METHYLE-VINYLE-ETHER, MVE ; ANHYDRIDE-MALEIQUE ; MAA ; GOMME A MACHER, .