



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 8527

**Demande d'équivalence substantielle pour la mise sur le marché d'un
nouvel ingrédient**

Extrait hydro-éthanolique de [REDACTED]

1^{er} juillet 2009

1. INTRODUCTION ET QUESTION

L'Administration (DG 4) sollicite l'avis du CSS quant à une demande d'équivalence substantielle pour la mise sur le marché d'un nouvel ingrédient (NI), l'extrait hydro-éthanolique [REDACTED] introduite par la firme [REDACTED].

Afin de répondre à la question, le dossier a été confié au groupe de travail permanent NASSA (Nutrition, Alimentation et Santé y compris Sécurité Alimentaire).

L'avis est basé sur l'opinion des experts.

2. CONCLUSION ET AVIS

L'argumentation du requérant est soutenue par un dossier complet et assorti de toute la documentation requise.

On doit toutefois regretter que les analyses réalisées l'aient été sur un seul batch excluant ainsi toute approche de la reproductibilité de celles-ci.

Si on admet que l'équivalence substantielle s'estime en comparaison à la source, celle-ci peut être considérée comme valable d'un point de vue légal. Une estimation par rapport au produit extrait aqueux déjà disponible sur le marché aurait été utile.

Reste le problème du nombre de produits susceptibles de pouvoir contenir le NI à des concentrations telles que l'innocuité du produit ne peut être garantie. Une vigilance particulière serait requise notamment lors du calcul des quantités ingérées par les enfants.

Le CSS émet un avis défavorable du fait de :

- l'usage proposé par le requérant pour le NI.
La dose d'exposition potentielle est de loin supérieure à la source prise comme référence pour l'équivalence substantielle. En effet, la quantité [REDACTED] ingérée par le biais du NI serait largement supérieure à celle pouvant être ingérée par une portion de fruits frais [REDACTED].
- l'absence de données relatives aux nutriments non énergétiques (vitamines, sels minéraux).
- le choix de la source comme point de comparaison (fruits frais [REDACTED]) alors que l'extrait aqueux [REDACTED] est disponible sur le marché.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

3.1 Elaboration

3.1.1 Présentation du produit

██████████ est un extrait de fruits frais ██████████ caractérisé par une concentration en ██████████ poids par poids. ██████████ est obtenu par une extraction (percolation) hydro-éthanolique ██████████ de fruits frais ██████████

Le NI sera proposé comme ingrédient alimentaire (à vocation antioxydante) sous forme d'extrait sec, et sera utilisé en incorporation dans diverses denrées alimentaires courantes (yaourts, produits laitiers, produits de panification, glaces et sorbets, boissons, produits céréaliers...).

3.1.2 Justification de l'adéquation à la notion de « nouvel ingrédient » (NI) par le requérant

██████████ est fabriqué et commercialisé par la société ██████████. La ██████████ est un fruit traditionnel en Europe, dont la consommation est antérieure à 1997. Les extraits hydro-éthanoliques de fruits ██████████ bénéficient d'un historique de consommation dans les compléments alimentaires autorisés en Europe (répertoriés en page 31 du dossier). Concernant un usage dans les denrées alimentaires courantes, selon les échanges avec les différents Etats-membres, seuls les extraits aqueux de fruits ██████████ bénéficient d'un historique de consommation avant 1997 dans les denrées alimentaires courantes. Aucun historique de consommation d'un extrait hydroéthanolique de fruit ██████████ tel que celui fabriqué par ██████████ n'a pu être mis en évidence, en dehors d'un usage dans les compléments alimentaires et en tant que colorant ██████████ autorisé selon le principe *Quantum satis* dans les denrées alimentaires courantes).

3.1.3 Justification d'une demande d'équivalence substantielle par le requérant

La société ██████████ souhaite présenter ██████████ comme une source ██████████ pour l'enrichissement des denrées alimentaires courantes. Le requérant précise également que les ██████████ sont des molécules autorisées, depuis plus de 20 ans comme colorant alimentaire ██████████

Le règlement (CE) n°258/97 du 27 janvier 1997 s'applique au présent NI dont la consommation humaine est jugée négligeable dans la Communauté européenne au sens de ce règlement. La correspondance entre la classification du règlement (CE) n°258/97 et les classes établies par le SCF (Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine) positionne le NI en classe 2. Cette classe regroupe « les nouveaux aliments complexes issus de sources non génétiquement modifiées ». Au regard de la sous-classification existante, le NI est classé en 2.1., car sa source a un historique de consommation dans la Communauté européenne

Dans le dossier, le requérant énonce que ██████████ bénéficie d'une équivalence de source, de composition, de valeur nutritive, de métabolisme, d'utilisation et de sécurité avec les fruits frais ██████████ admis dans l'alimentation ». Il base donc la demande d'équivalence substantielle sur la procédure simplifiée de notification prévue à l'article 5 du règlement (CE) n°258/97, qui s'applique à ce NI sur la base de la démonstration de **son équivalence en substance à sa source** en ce qui concerne sa « composition, sa valeur nutritive, son métabolisme, l'usage à laquelle elle est destinée et sa teneur en substances indésirables ».

3.1.4 Analyse des données figurant dans le dossier

Concernant la source

Le NI est extrait d'une source végétale :

- non génétiquement modifiée,
- alimentaire, et traditionnellement consommée en Europe,
- non allergène (ne contient pas d'allergènes connus ou définis dans la directive 2000/13/CE modifiée par la Directive 2003/89/CE),
- de traçabilité vérifiée,
- exempte d'acides gras trans et de cholestérol,
- exempte de facteurs anti-nutritionnels
- exempte de polluants chimiques et microbiologiques ; les tableaux correspondants aux contaminants pris en compte sont présentés en annexe 5.1 et 5.2 de ce rapport.

La société

à raison de plusieurs campagnes par an Les fruits sont récoltés chaque année. Leur est effectuée par des sociétés spécialisées. Les spécifications fixées pour la matière première et les contrôles inhérents sont issus et conformes à la monographie

Conformité d'analyse entre la source et le NI

Le NI a la même empreinte HPLC, NMR et IR que sa source ; aucun nouveau composé n'apparaît dans l'analyse, et on ne peut pas détecter de changements ou dégradation de produits organiques

Le NI présente un profil (HPLC) qualitativement similaire à la source (voir tableau 5.3 en annexe) mais quantitativement modifié (concentration de manière à obtenir un extrait standardisé à).

Composition nutritionnelle

La teneur en glucides est différente dans le NI versus la source (16,01 g/kg versus 6,36 g/kg), la différence majoritaire étant la teneur en glucose et en fructose (analyse d'un lot, répertorié en page 24 du dossier). On n'observe pas de changement notable des autres macronutriments. Aucune donnée relative aux teneurs en vitamines et sels minéraux n'est présentée.

Concernant le métabolisme

Le requérant se base sur les données bibliographiques disponibles chez le rat après administration orale ou systémique (400 mg/kg). L'absorption après ingestion est rapide au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle ; la métabolisation consiste en la méthylation et la glucuronoconjugaison, l'excrétion biliaire des dérivés non métabolisés et méthylés est efficace. Aucune donnée pharmacocinétique n'a été établie en prenant en compte le NI, mais le requérant extrapole les données relatives aux, disponibles dans la littérature.

Concernant l'usage

Concernant la consommation [REDACTED] via le NI et sa source : si la portion traditionnelle de [REDACTED] est prise comme référence journalière, (36g [REDACTED] soit [REDACTED]), celle-ci correspond à 0,4g de NI (144 mg [REDACTED]).

Le NI sera proposé pour être incorporé dans différentes matrices (yaourts, pain, sorbets, confiseries, boissons, barquettes de fruits, barres céréalières...). Le requérant propose que le niveau d'utilisation du NI corresponde de 20 (confiseries pex) à 145 mg maximum (eau, glaces et sorbets, laits) [REDACTED] apportées par portion d'aliment et par jour et que le niveau maximal d'incorporation du NI dans les différents groupes d'aliments soit équivalent à l'apport en [REDACTED] d'une portion de [REDACTED].

Une estimation de la consommation maximale par jour est réalisée par le requérant sur base des quantités journalières consommées estimées de groupe d'aliments en Belgique, France et Angleterre (page 33 du dossier) . Elle équivaut à 3,7 g de NI, soit 1,32 g max [REDACTED] consommé sur une journée par l'adulte, en prenant en compte tous les aliments susceptibles d'être enrichis en NI.

Concernant la toxicité et le risque

La liste des contaminants du NI et des critères microbiologiques est reprise en annexe ; le NI est considéré comme équivalent à sa source et conforme à la réglementation en vigueur concernant les fruits et les préparations de fruits.

Les données toxicologiques font état de données expérimentales chez l'animal et de données de toxicité aiguë, chronique, mutagenèse, embryogenèse dans différentes espèces. De ces études, on peut extrapoler une dose journalière admissible chez l'homme de 70 kg équivalente à 192 à 400 mg exprimé en mg d'extrait [REDACTED].

Des essais sont été réalisés sur l'extrait hydroéthanolique [REDACTED] (320 mg par jour durant 1 à 2 mois d'extrait hydroalcoolique par jour) ; 94 sujets sur 2295 ont présenté des effets secondaires (gastro-intestinaux, peau, système nerveux).

Le requérant base la relative innocuité de son produit, même aux doses maximales pouvant être théoriquement consommées par jour, sur un rapport émanant du ministère de la Santé du Canada (2008) qui énonce que « la consommation [REDACTED] peut augmenter spécifiquement de 4 à 20 g par jour, sans entraîner, normalement, d'effets secondaires préjudiciables pour la santé ».

4. REFERENCES

[REDACTED] Substantial equivalence dossier, authorisation request for a novel ingredient: hydro-ethanol extract [REDACTED]

5. ANNEXES

5.1 Liste des spécifications propres aux contaminants du NI (tableau XVI du dossier)

Tableau XVI. Liste des spécifications propres aux contaminants du NI

Contaminants			
Métaux lourds	Unités	Spécifications	Méthodes d'analyse
Pb	mg/kg	≤ 1.5	
Cd	mg/kg	≤ 0.2	
Hg	mg/kg	≤ 0.1	
Métaux lourds	mg/kg	≤ 40	Pharmacopée Européenne 2.4.8, method A
Résidus pesticides	Unités	Spécifications	Méthodes d'analyse
	µg/kg	Conformes aux recommandations 2005/396/CE	HPLC-MS CLG-MS
Solvant résiduel^{xxiii}	Unités	Spécifications	Méthodes d'analyse
Ethanol	%	≤ 0,5	GLC
Aflatoxines^{xxiv}	Unités	Spécifications	Méthodes d'analyse
Aflatoxine B1	µg/kg	≤ 2,0	HPLC with fluorescence detector for
Aflatoxines totales (B1+B2+G1+G2)	µg/kg	≤ 4,0	
Ochratoxine A	µg/kg	≤ 3,0	HPLC-MS-MS
HAP	Unités	Spécifications	Méthodes d'analyse
Benzofalavrène	µg/kg	≤ 2,0	CLG-MS

5.2 Liste des critères microbiologiques propres au NI (tableau XVII du dossier)

Tableau XVII. Liste des critères microbiologiques propres au NI

Critères microbiologiques^{xxv}			
	Unités	Spécifications	Méthodes d'analyse
Bactéries	cfu/g	≤ 5 x 1000	Pharmacopée Européenne 2.6.12 et 2.6.13
Levures et moisissures	cfu/g	≤ 5 x 100	
Entérobactéries	cellule/g	≤ 100	
Escherichia coli	/g	Absence	
Salmonelle	/10g	Absence	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	/g	Absence	
<i>Staphylococcus aureus</i>	/g	Absence	

5.3 Composition en [REDACTED] du NI et de sa source (tableau IV du dossier)

Tableau IV: Composition [REDACTED] NI et de sa source (annexe 2)

	unités	NI	SOURCE	Méthode analytique
[REDACTED]	g/kg (m/m)	375,3	2,7	Méthode HPLC
	%	11,9	11,1	
	%	11,7	12,0	
	%	10,4	9,6	
	%	9,9	10,1	
	%	9,8	10,2	
	%	9,2	9,9	
	%	8,8	8,4	
	%	7,1	6,9	
	%	20,6	21,3	
	%	0,6	0,3	
[REDACTED]	g/kg (m/m)	2,4	6x10 ⁻³	Méthode HPLC

6. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé à **titre personnel** au groupe de travail. Les noms des membres et experts du CSS sont annotés d'un astérisque *.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis :

DELZENNE Nathalie *	(nutrition, toxicologie – UCL)
KOLANOWSKI Jaroslaw *	(physiologie et physiopathologie de l'alimentation ; physiopathologie de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2 – UCL)
NOIRFALIS(S)E Alfred *	(toxicologie, bromatologie – ULg)
PAQUOT Michel *	(chimie, technologie – FUSAGx)
PUSSEMIER Luc *	(résidus et contaminants, risques chimiques – CERVA)
VANSANT Greet *	(alimentation et santé - KULeuven)

L'administration est représentée par :

HORION Benoît (SPF Santé publique, DG 4)

Le groupe de travail a été présidé par Monsieur Alfred NOIRFALIS(S)E et le secrétariat scientifique a été assuré par Madame Michèle ULENS.