

02 juillet 2003

Lignes directrices pour la constitution d'un dossier relatif à l'emploi d'un auxiliaire technologique en alimentation humaine

Ces lignes directrices ont pour objectif de préciser les données nécessaires pour l'emploi d'un auxiliaire technologique en alimentation humaine dans des conditions garantissant la sécurité du consommateur. Elles visent à compléter sur le plan scientifique le dispositif réglementaire mis en place en France pour les auxiliaires technologiques, qui ne fait actuellement pas l'objet d'une harmonisation communautaire, sans préjudice des modalités d'autorisation prévues par la réglementation nationale. Ces lignes directrices sont évolutives et pourront être révisées en tant que de besoin compte tenu de l'évolution des connaissances scientifiques et de l'expérience acquise dans ce domaine.

INTRODUCTION

Ce document propose des lignes directrices relatives aux auxiliaires technologiques utilisés en alimentation humaine et constitue une aide pour la présentation des dossiers de demande d'autorisation relatif à l'emploi de ces substances. Ces lignes directrices sont destinées à remplacer les dispositions relatives aux auxiliaires technologiques recommandées par la Commission de technologie alimentaire publiées dans le bulletin officiel de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes du 31 octobre 1991.

Ces lignes directrices ont été proposées par un groupe de travail « Lignes directrices pour les auxiliaires technologiques », puis discutés et adoptés par le comité d'experts spécialisé « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques » placé auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa).

Selon la Directive 89/107/CEE du 21 décembre 1988 : « *On entend par auxiliaire technologique toute substance non consommée comme ingrédient alimentaire en soi et volontairement utilisée dans la transformation des matières premières, des denrées alimentaires ou de leurs ingrédients, pour répondre à un objectif technologique déterminé pendant le traitement ou la transformation, et pouvant avoir pour résultat la présence non intentionnelle de résidus techniquement inévitables de cette substance ou de ses dérivés dans le produit fini, et à condition que ces résidus ne présentent pas de risque sanitaire et n'aient pas d'effets technologiques sur le produit fini* ».

Les présentes lignes directrices s'appliquent aux catégories d'auxiliaires technologiques énumérées à l'annexe du Décret n° 2001-725 du 31 juillet 2001 relatif aux auxiliaires technologiques pouvant être employés dans la fabrication des denrées destinées à l'alimentation humaine mais excluent de leur champ d'application les enzymes, les biocides et les solvants, d'ores et déjà spécifiquement couverts par :

- i) enzymes : lignes directrices proposées dans « Reports of the Scientific Committee for Food "Guidelines for the presentation of data on food enzymes" (Opinion expressed 11 April 1991) EUR 14181 EN, 1992 » ;
- ii) biocides : régis par la Directive 98/8/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 février 1998 concernant la mise sur le marché des produits biocides et le Règlement (CE) N° 1896/2000 de la Commission du 7 septembre 2000 ;
- iii) solvants : régis par la Directive 88/344/CEE modifiée du 13 juin 1988 relative aux solvants d'extraction utilisés dans la fabrication des denrées alimentaires et leurs ingrédients, transposée dans le droit national par l'arrêté du 19 novembre 1990 modifié.

La démarche proposée se fonde sur un arbre de décision identifiant six situations pour lesquelles les données requises sont adaptées au cas par cas et selon le « statut » de l'auxiliaire technologique :

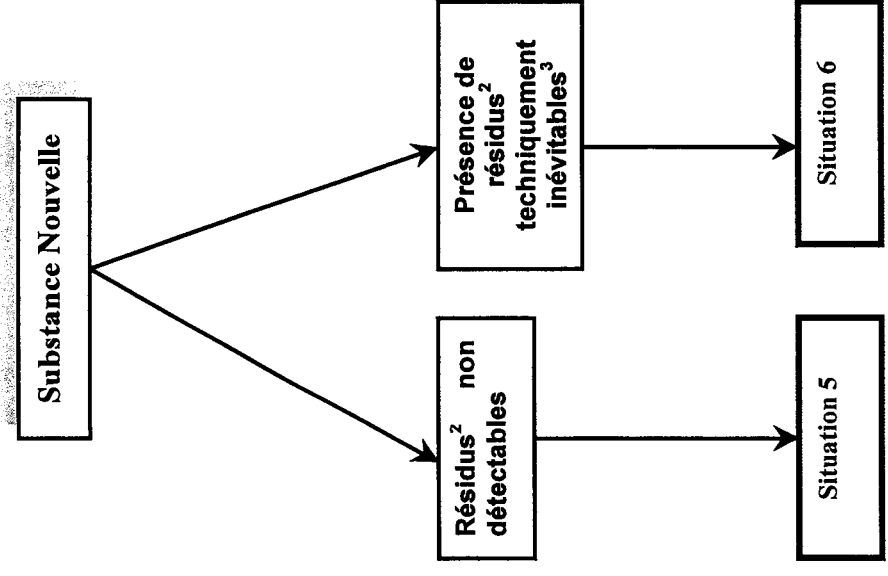
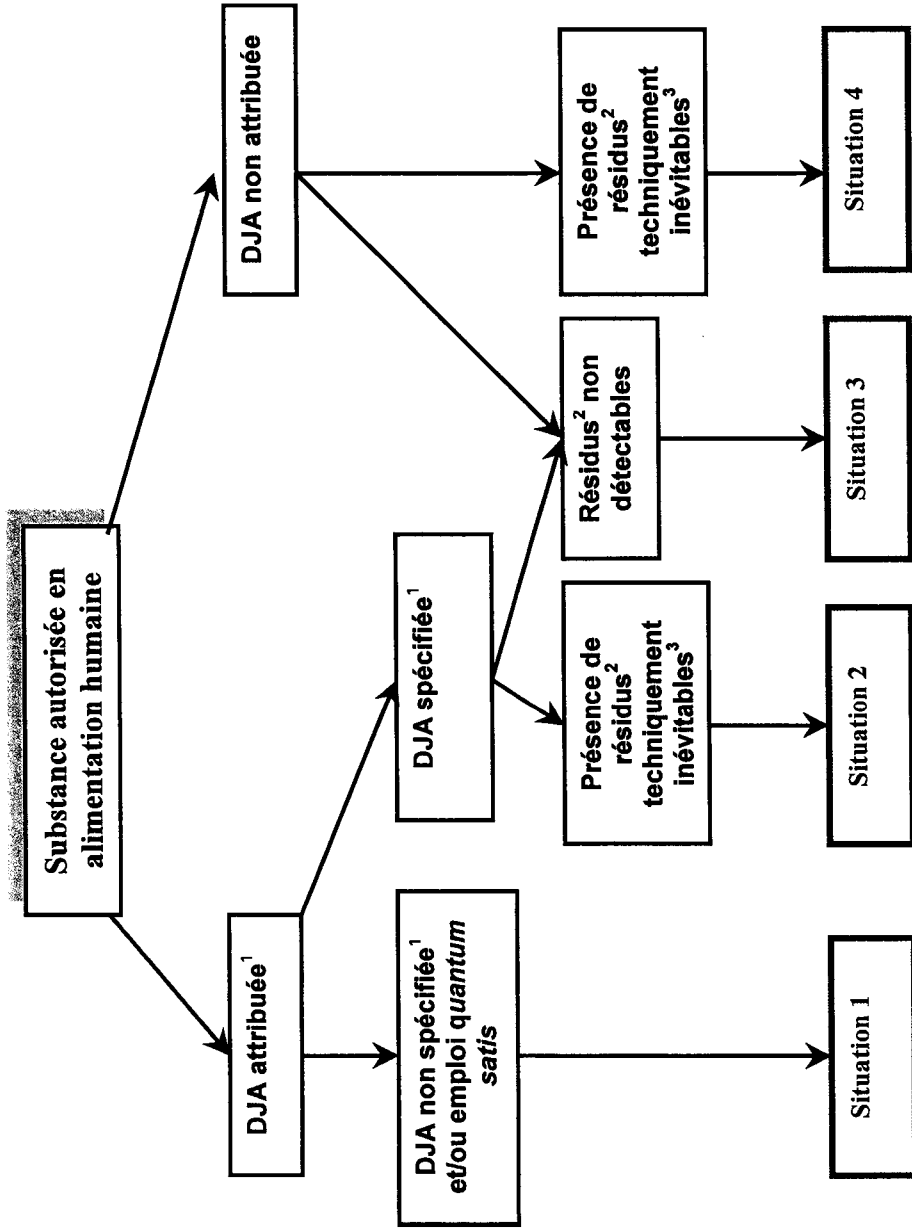
Les dossiers doivent apporter des réponses à l'ensemble des points énoncés, étayées par des données expérimentales. Les données requises doivent être adaptées à l'évolution technologique et à celle des connaissances scientifiques. Cette démarche peut être adaptée aux situations particulières de certains auxiliaires technologiques.

Ainsi les pétitionnaires peuvent se rapprocher de l'autorité compétente en cas de demande pour laquelle il paraît difficile de répondre aux exigences des présentes lignes directrices. Notamment, lorsqu'il est scientifiquement non justifié ou techniquement impossible de fournir ces informations. Dans ce dernier cas, une justification doit être communiquée à l'autorité compétente qui en appréciera la recevabilité.

En outre, au cours de l'évaluation d'un dossier particulier, l'autorité compétente pourra estimer que des données ou études complémentaires, non prévues par ces lignes directrices, sont néanmoins nécessaires à l'évaluation de l'auxiliaire technologique.

Il est recommandé que les dossiers présentés à l'Afssa soit accompagnés par un court rapport de synthèse des différentes parties des dossiers. Ce rapport de synthèse est une description factuelle des études fournies dans le dossier. Il comporte une présentation de la demande, selon les lignes directrices énoncées ci-après et selon la situation type retenue à partir de l'arbre de décision et une conclusion générale sur l'ensemble des données.

ARBRE DE DÉCISION



¹ Dose journalière admissible attribuée par une instance scientifique reconnue.

² La recherche de résidus (produits parentaux, produits de dégradation, produits de réaction) doit être effectuée avec des méthodes analytiques conformes aux exigences de la présente ligne directrice (Partie IV).

³ Résidus quantifiables ou résidus non quantifiables mais détectables.

Situation type 1 : Substance autorisée en alimentation humaine dont la dose journalière admissible (DJA) est non spécifiée et/ou l'emploi est autorisé en *quantum satis*

Données requises dans le dossier:

- Partie I : Données administratives
- Partie II : Caractéristiques physico-chimiques
- Partie III : Rôle technologique

Situation type 2 : Substance autorisée en alimentation humaine dont la dose journalière admissible est spécifiée et dont l'emploi conduit à la présence de résidus techniquement inévitable^{1,2}

Données requises dans le dossier:

- Partie I : Données administratives
- Partie II : Caractéristiques physico-chimiques
- Partie III : Rôle technologique
- Partie IV : Etudes de résidus et méthodes analytiques
- Partie VI : Données de consommation et évaluation de l'exposition

Situation type 3 : Substance autorisée en alimentation humaine dont la dose journalière admissible est spécifiée ou est non attribuée, et dont les résidus sont non détectables¹

Données requises dans le dossier:

- Partie I : Données administratives
- Partie II : Caractéristiques physico-chimiques
- Partie III : Rôle technologique
- Partie IV : Etudes de résidus et méthodes analytiques

Situation type 4 : Substance autorisée en alimentation humaine dont la dose journalière admissible est non attribuée et dont l'emploi conduit à la présence de résidus techniquement inévitables^{1,2}

Données requises dans le dossier :

- Partie I : Données administratives
- Partie II : Caractéristiques physico-chimiques
- Partie III : Rôle technologique
- Partie IV : Etudes de résidus et méthodes analytiques
- Partie V : Innocuité ; Niveau A : Recherche bibliographique relative aux études d'innocuité permettant d'évaluer le risque pour le consommateur
- Partie VI : Données de consommation

Situation type 5 : Substance nouvelle dont les résidus sont non détectables¹

Données requises :

- Partie I : Données administratives
- Partie II : Caractéristiques physico-chimiques
- Partie III : Rôle technologique
- Partie IV : Etudes de résidus et méthodes analytiques
- Partie V : Innocuité ; Niveau B

Situation type 6 : Substance nouvelle dont l'emploi conduit à la présence de résidus techniquement inévitables^{1,2}

Données requises dans le dossier :

- Partie I : Données administratives
- Partie II : Caractéristiques physico-chimiques
- Partie III : Rôle technologique
- Partie IV : Etudes de résidus et méthodes analytiques
- Partie V : Innocuité ; Niveau C
- Partie VI : Données de consommation

¹ La recherche de résidus (composés parentaux, produits de dégradations, produits de réactions) doit être effectuée avec des méthodes analytiques conformément aux exigences de la partie IV des présentes lignes directrices.

² Il s'agit de résidus quantifiables ou de résidus non quantifiables mais détectables.

Description des différentes parties du dossier relatif à l'emploi d'un auxiliaire technologique

Partie I : Données administratives

Présentation générale :

- Nom ou raison sociale et adresse du pétitionnaire accompagnés du nom et des coordonnées de la personne responsable du dossier ;
- Nom ou raison sociale et adresse du fabricant de l'auxiliaire technologique, désignation des sites impliqués aux différents stades de la production ;
- Désignation précise et dénomination commerciale de la substance ;
- Emploi prévu de la substance ;
- Usages autorisés dans d'autres pays ;
- Sources et références des instances scientifiques ayant établi la dose journalière admissible de chaque substance présente dans l'auxiliaire technologique ;
- Liste récapitulative des pièces jointes

Partie II : Caractéristiques physico-chimiques

II.1. Composition et formulation détaillée du produit, proposé comme auxiliaire technologique. Noms des substances présentes dans l'auxiliaire technologique : nom suivant la nomenclature de l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), nom commun, nom commercial, synonymes, abréviations et numéro CAS (Chemical Abstracts Service) (si disponible).

II.2. Spécifications pour chaque substance :

- Numéro CAS ;
- Masse molaire (g/mol) ;
- Formule brute et développée ;
- Etat physique de la substance (liquide, poudre...) ;
- Pureté du produit (%), préciser la méthode analytique employée ;
- Identification et pourcentage des impuretés présentes dans la substance ;
- Solubilité de la substance dans les solvants aqueux et organiques et dans l'aliment au contact ;
- pH en solution pour une concentration de substance de 1% ;
- Stabilité de la substance à la température de mise en œuvre de l'aliment et pendant le stockage de l'aliment (préciser dans quelles conditions la substance se dégrade) ;
- Réactivité vis-à-vis du milieu au contact (préciser la nature de la ou des réactions ayant lieu, les produits de réaction obtenus et les réactions secondaires possibles) ;
- Le cas échéant, des informations sur les caractéristiques microbiologiques, en particulier sur la présence éventuelle d'agents pathogènes, de toxines bactériennes ou de mycotoxines ;
- Autres données que le pétitionnaire juge utiles pour caractériser la substance (par exemple propriété physique ou chimique).

II.3. Procédé d'obtention des substances

Le cas échéant, notamment pour les substances essentiellement définies par leur mode de préparation, le pétitionnaire fournira des informations sur la méthode de fabrication des substances notamment sur la séquence de réaction, les réactions latérales, la purification et la préparation du produit commercialisé.

Partie III : Rôle technologique

Cette partie peut être relative à une substance active ou à une préparation commerciale renfermant plusieurs substances en proportions connues, et revendiquée comme auxiliaire technologique. S'il est possible de présenter les données technologiques pour une préparation contenant plusieurs substances, les données analytiques et toxicologiques sont à fournir pour chacune des substances constitutives d'une préparation.

III. 1. Usage technologique revendiqué

III. 2. Aliment ou groupe d'aliments de destination

III. 3. Enumération des usages déjà autorisés de cet auxiliaire technologique

Dans les pays de l'Union européenne et/ou dans d'autres pays.

III. 4. Description détaillée du procédé pour lequel l'usage est envisagé :

1) Modalités d'incorporation de l'auxiliaire technologique dans le procédé :

- Stade de transformation auquel l'auxiliaire technologique est incorporé dans l'aliment ;
- Forme sous laquelle l'auxiliaire technologique est incorporé ;
- Modalités de contrôle des quantités incorporées dans l'aliment.

2) Identification, lorsque cela est possible, des phases d'élimination de l'auxiliaire technologique et/ou de ses composants au cours du procédé de transformation de l'aliment

- Elimination spontanée par dégradation, évaporation, séparation physique etc... ,
- ou
- Volontairement obtenue par un procédé à préciser.

3) Justification de l'usage, de l'intérêt et de l'efficacité de l'auxiliaire technologique, explication du rôle technologique de l'auxiliaire technologique dans le procédé de transformation. Intérêt par rapport aux auxiliaires technologiques déjà existants.

III. 5. Rapports d'essais permettant de proposer la dose d'usage préconisée ou la dose maximale d'emploi

1) en conditions de laboratoire (sur de petites quantités, en procédé discontinu) et/ou en conditions pilote ;
ou bien

2) en conditions industrielles dans le cas où l'auxiliaire technologique est déjà utilisé dans un autre pays, ou lorsqu'une autorisation de procéder à un essai en conditions industrielles a été obtenue.

On entend par conditions pilotes :

La reproduction à une échelle réduite d'un procédé industriel, les conditions technologiques étant le plus fidèlement possibles reproduites à l'identique du procédé industriel. En particulier, si le procédé industriel de destination de l'auxiliaire technologique est un procédé continu, les essais en condition pilote doivent être réalisés en continu sur une durée suffisante pour évaluer l'impact de l'utilisation de l'auxiliaire technologique sur l'aliment et le procédé lui-même.

Les aliments obtenus en conditions de laboratoire ou en conditions pilotes ne sont pas destinés à être consommés.

Dans certains cas particuliers, il n'est techniquement pas possible de procéder à un essai en conditions pilotes. L'instruction du dossier du pétitionnaire peut alors être proposée en deux étapes :

1) Etape préparatoire :

Constitution d'un dossier suffisamment renseigné en ce qui concerne les exigences énoncées dans les présentes lignes directrices et comportant les résultats d'essai en conditions de laboratoire. Ce dossier permet au pétitionnaire de demander une autorisation de procéder à un

essai en conditions industrielles. Il doit être indiqué dans le dossier s'il est envisagé que les aliments produits au cours de cet essai industriel puissent être proposés à la consommation.

2) Instruction finale :

Constitution du dossier complet conformément aux exigences énoncées dans les présentes lignes directrices et comportant les résultats de l'essai industriel.

Les essais doivent permettre de déterminer :

- 1) l'efficacité de l'auxiliaire technologique pour l'usage proposé ;
- 2) l'efficacité du procédé d'élimination de l'auxiliaire technologique après son action. Dans le cas où aucun procédé d'élimination n'est précisé, l'absence de rôle technologique de l'auxiliaire dans le produit fini doit être démontrée.
- 3) la dose d'usage préconisée nécessaire et suffisante pour obtenir l'effet recherché, en conditions de laboratoire ou en conditions d'essais pilote et une proposition de dose maximale d'emploi ;
- 4) le niveau de résidus techniquement inévitable, pour la dose préconisée.

Les essais en laboratoire, pilote ou industriel doivent comporter un témoin sans l'auxiliaire technologique objet de la demande pour la constitution d'échantillons de référence aux fins d'analyse.

Les essais à doses variables doivent également faire l'objet de prélèvements en quantité et nombre suffisants pour permettre de faire une exploitation statistique satisfaisante des résultats.

Les résultats peuvent mentionner d'éventuels essais comparatifs entre l'auxiliaire technologique étudié et d'autres substances (autorisées pour cet usage et dans cet aliment ou dans d'autres aliments) ou d'essais obtenus avec ce produit dans le cadre d'une demande portant sur d'autres applications ou procédés.

III.6. Toutes les autres conséquences directes ou indirectes de l'utilisation de l'auxiliaire technologique sur les caractéristiques de l'aliment.

Partie IV : Etudes de résidus et méthodes analytiques

Méthodes analytiques et validation

L'ensemble des études de mise au point et de validation, ainsi que le rapport final, seront réalisés sous assurance qualité et selon les bonnes pratiques de laboratoire (BPL ou équivalent).

Les méthodes analytiques sont les méthodes utilisées en vue de la recherche, de l'identification et de la quantification des résidus d'auxiliaires technologiques. Ces résidus peuvent être les composés parentaux, les produits de dégradation et/ou, les produits de réaction avec la matrice.

Les méthodes d'analyse doivent être validées selon des critères reconnus.

Dans le cas où la méthode utilisée aurait été publiée (ou normalisée), et qu'elle est utilisée sans modification et pour la matrice dans laquelle elle a été validée, il n'est pas nécessaire de refaire une description (point IV.1) et une validation de la méthode (point IV.2). Cependant, en annexe du rapport final, la documentation se rapportant à cette méthode sera fournie.

IV. 1. Description de la méthode

Une description détaillée sera effectuée selon les terminologies internationales usuelles et classiquement reconnues. La collecte et la préparation des échantillons seront documentées

Un soin particulier sera apporté au plan d'échantillonnage (nombre de répétitions, etc.) en vue de permettre une exploitation statistique des résultats. La procédure d'extraction sera précisée.

La présentation de la méthode peut être faite sous forme de mode opératoire normalisé ou équivalent (par exemple le format ISO 78/82).

IV. 2. Validation de la méthode : performances et critères

La validation consiste à caractériser les performances et les aptitudes de la méthode analytique à quantifier et identifier les traces d'auxiliaires technologiques pour chaque type de matrice (produit fini commercialisé) objet de la demande.

Les critères suivants seront testés et vérifiés :

- Spécificité/ sélectivité ;
- Exactitude ;
- Précision (répétabilité, fidélité intermédiaire) ;
- Limite de détection ;
- Limite de quantification ;
- Intervalle de dosage.

La stabilité de l'analyte dans les échantillons, mais également dans la solution de travail et dans les étalons doit être envisagée. Si le stockage des échantillons le nécessite, une étude sur les conditions de conservation à l'état congelé ainsi que sur l'effet des cycles congélation/décongélation peut être fournie.

Dans le cas d'utilisation de méthodes analytiques qualitatives, les critères de validation doivent être définis *a priori* selon des textes référentiels existants ou sur des considérations justifiées.

IV. 3. Rapport final

Un rapport final de la méthode doit être fourni.

Pour chaque matrice étudiée le rapport final daté et signé sera constitué :

- de la description de la méthode ;
- de sa validation ;
- de l'ensemble des données brutes (chromatogrammes, spectrogrammes, etc...) ;
- des rapports d'études intermédiaires ;
- des calculs et analyses statistiques ;
- d'une analyse critique des résultats ;

Partie V : Innocuité

V. 1. Principes généraux

V.1.1. Définition des niveaux d'exigence

Le statut de la substance permet de distinguer 3 niveaux d'exigence :

- **Niveau A** : substance déjà utilisée en alimentation humaine, dont la DJA n'a pas été attribuée par une instance réglementaire reconnue et dont l'emploi conduit à des résidus techniquement inévitables ;
- **Niveau B** : substance nouvelle dont les résidus sont non détectables ;
- **Niveau C** : substance nouvelle dont l'emploi conduit à des résidus techniquement inévitables.

V.1.2. Etudes toxicologiques

Cas général

Pour évaluer le risque pour le consommateur, il est nécessaire de disposer de données toxicologiques expérimentales ou bibliographiques chez les animaux de laboratoire et/ou des données chez l'homme à la fois pour la substance proposée en tant qu'auxiliaire technologique elle-même et pour ses métabolites, ainsi que pour les produits issus de leur dégradation ou de leur réaction avec les matrices.

Les études toxicologiques doivent avoir été réalisées selon les recommandations des lignes directrices OCDE (ou équivalent). Dans le cas contraire, une justification motivée doit être fournie. De même, les raisons pour lesquelles une étude attendue n'a pas été effectuée doivent être scientifiquement justifiées.

Une étude critique de la partie toxicologique du dossier doit être présentée, que les études résultent d'une étude expérimentale ou de la recherche bibliographique.

Les rapports et les études doivent être réalisés sous assurance qualité et selon les Bonnes Pratiques de Laboratoires (BPL).

Cas particuliers

Dans le cas d'auxiliaires technologiques pour lesquels les études toxicologiques habituelles ne peuvent pas être réalisées, soit en raison de l'instabilité de la (ou des) substance(s) chimique(s), soit du fait de la nature même de l'auxiliaire technologique, des informations sur l'innocuité de cet auxiliaire technologique peuvent être obtenues à partir du produit fini préparé avec l'aide de cet auxiliaire technologique, dans les conditions d'emploi envisagées.

V. 2. Contenu du dossier toxicologique

V. 2. 1. Dossier de niveau A

Les études suivantes doivent être fournies :

Toxicocinétique

L'absorption, la distribution (diffusion dans l'organisme et répartition entre les différents organes), le métabolisme et l'excrétion des résidus doivent être renseignés. Les informations pourront provenir de la documentation bibliographique ou résulter d'études réalisées sur des animaux de laboratoire et/ou chez l'homme. Dans le cas des études de métabolisme, des études *in vitro* peuvent également être réalisées.

Toxicologie

Une recherche bibliographique devra permettre d'évaluer l'innocuité des résidus.

En cas d'absence de données bibliographiques disponibles, le pétitionnaire devra constituer un dossier de niveau B.

V. 2. 2. Dossier de niveau B

V.2.2.1. Les études suivantes doivent être fournies :

Toxicocinétique

L'absorption, la distribution (diffusion dans l'organisme et répartition entre les différents organes), le métabolisme et l'excrétion de l'auxiliaire technologique doivent être renseignés. Les informations pourront provenir de la documentation bibliographique ou résulter d'études réalisées sur des animaux de laboratoire et/ou chez l'homme. Dans le cas des études de métabolisme, des études *in vitro* peuvent également être réalisées.

Toxicologie

Les études devront permettre d'évaluer l'innocuité de l'auxiliaire technologique et des éventuels métabolites et produits de dégradation ou de réaction avec les matrices.

- Etude de toxicité orale à doses répétées pendant 28 jours chez les rongeurs (de préférence pré-pubères) et selon les lignes directrices OCDE 407 (ou équivalentes) ou toute étude publiée³ réalisée selon les exigences scientifiques récentes et permettant d'évaluer l'innocuité de l'auxiliaire technologique (métabolites, produits de dégradation ou de réaction avec les matrices) et de déterminer une dose sans effet.
- Etudes de toxicologie génétique : deux essais *in vitro* sont demandés [un essai de mutation réversion sur bactéries (OCDE 471 et/ou 472) et un essai de mutation génique sur des cellules de mammifères (lymphome de souris L5178Y ; OCDE 476)], ainsi qu'un essai *in vivo* de mutation chromosomique [micronoyau sur érythrocytes de mammifères (OCDE 474)].
- Réactions allergiques et/ou d'intolérance : il n'existe pas actuellement de méthode d'expérimentation animale reconnue permettant d'évaluer le pouvoir d'une substance chimique de provoquer des réactions d'allergie et/ou d'intolérance chez des individus sensibles à la suite d'une exposition orale. Toute information disponible permettant d'évaluer le risque allergique ou d'intolérance alimentaire lié à l'auxiliaire technologique doit être fournie (par exemple l'étude de l'analogie de structure chimique avec un allergène connu).

V.2.2.2. Les études complémentaires suivantes doivent être fournies le cas échéant :

- Cancérogenèse pour toute substance qui présente une analogie de structure chimique avec un agent cancérogène connu ou qui a induit des manifestations et/ou des lésions suspectes lors de l'étude de toxicité par administration répétée.
- Immunotoxicité : Le pétitionnaire doit apprécier la nécessité d'effectuer des études complémentaires portant sur l'action de la substance sur le système immunitaire.
- Toxicité pour la reproduction : Le pétitionnaire doit apprécier la nécessité d'effectuer des études spécifiques ou de discuter les éventuels effets observés sur les fonctions de la reproduction lors de l'étude de toxicité par administration répétée.

V. 2. 3. Dossier de niveau C

V.2.3.1. Les études suivantes doivent être fournies :

Toxicocinétique

L'absorption, la distribution (diffusion dans l'organisme et répartition entre les différents organes), le métabolisme et l'excrétion des résidus doivent être renseignés. Les informations pourront provenir de la documentation bibliographique ou résulter d'études réalisées sur des animaux de laboratoire et/ou

³ pertinente compte tenu de l'objectif poursuivi (innocuité pour le consommateur d'aliments cibles)

chez l'homme. Dans le cas des études de métabolisme, des études *in vitro* peuvent également être réalisées.

Toxicologie

Les études devront permettre d'évaluer l'innocuité de l'auxiliaire technologique et des éventuels métabolites et produits de dégradation ou de réaction avec les matrices.

Etude de toxicité orale subchronique pendant 90 jours : cette étude devra être menée sur au moins une espèce appartenant à l'ordre des rongeurs, selon les lignes directrices OCDE 408 (ou équivalentes). A défaut, il sera possible de fournir une étude publiée⁴ réalisée selon les exigences scientifiques récentes et permettant d'évaluer l'innocuité des résidus (métabolites et produits de dégradation ou de réaction avec les matrices), et de déterminer une dose sans effet.

Etude de toxicité pour la reproduction (comprenant la tératogenèse) : une étude de toxicité pour la reproduction sur une génération (OCDE 415 ou équivalente) doit être fournie.

Toutefois, si des études portant sur chacun des trois segments (fertilité et performance reproductive générale, toxicité embryo-fœtale et tératogenèse, toxicité péri- et post- natale) existent dans la littérature, le pétitionnaire peut les présenter dans son dossier en remplacement de l'étude de reproduction sur une génération.

Etudes de toxicologie génétique : deux essais *in vitro* sont demandés [un essai de mutation réversion sur bactéries (OCDE 471 et/ou 472) et un essai de mutation génique sur des cellules de mammifères (lymphome de souris L5178Y, OCDE 476)], ainsi qu'un essai *in vivo* de mutation chromosomique [micronoyau sur érythrocytes de mammifères (OCDE 474)].

Réactions allergiques et/ou d'intolérance : il n'existe pas actuellement de méthode d'expérimentation animale reconnue permettant d'évaluer le pouvoir d'une substance chimique de provoquer des réactions d'allergie et/ou d'intolérance chez des individus sensibles à la suite d'une exposition orale. Toute information disponible permettant d'évaluer le risque de survenue d'allergie ou d'intolérance alimentaire liée à l'auxiliaire technologique doit être fournie (par exemple l'étude de l'analogie de structure chimique avec un allergène connu).

V.2.3.2. Les études complémentaires suivantes doivent être fournies, le cas échéant :

- Cancérogenèse : pour toute substance qui présente une analogie de structure chimique avec un agent cancérogène connu ou qui a induit des manifestations ou des lésions suspectes dans l'étude de toxicité répétée.
- Immunotoxicité : le pétitionnaire doit apprécier la nécessité d'effectuer des études complémentaires portant sur l'action de la substance sur le système immunitaire.

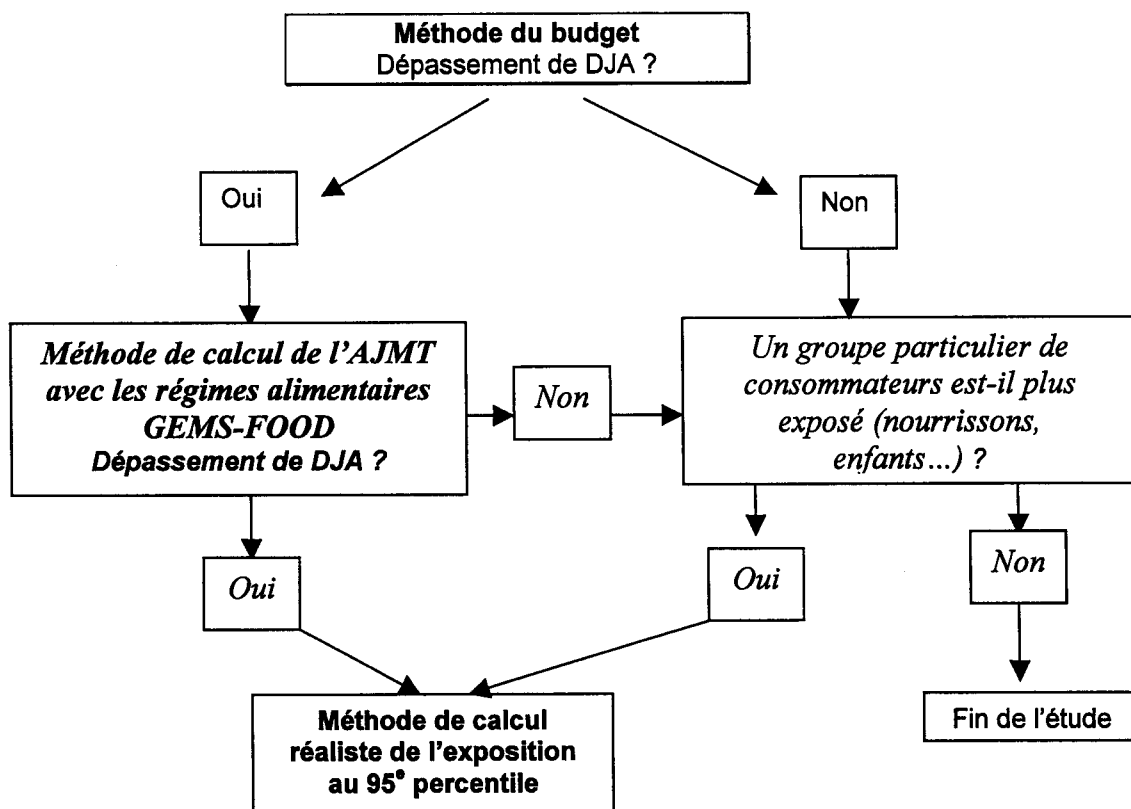
Partie VI : Etude de consommation et évaluation de l'exposition du consommateur

L'étude de consommation est nécessaire dans le cas où l'auxiliaire technologique serait présent sous forme de résidu dans l'aliment. Ce cas correspond aux situations de type 2, 4 ou 6.

VI. 1. Démarche d'évaluation de l'exposition

- *Si aucune DJA n'a été spécifiée (situation de type 4 ou 6)*, le pétitionnaire fournira des données de consommation soit à partir des données de production de l'auxiliaire technologique dont il dispose, soit à partir des données de consommation des aliments susceptibles de contenir des résidus de l'auxiliaire technologique.
- *Si une DJA a été attribuée et spécifiée (situation de type 2)*, le pétitionnaire réalisera une estimation de l'exposition des consommateurs selon la méthode résumée dans l'arbre de décision suivant :

⁴ pertinente compte tenu de l'objectif poursuivi (innocuité pour le consommateur d'aliments cibles)



VI. 2 Méthodes de calcul

Les modalités pratiques des trois méthodes de calcul à utiliser (méthode du budget, méthode de calcul des AJMT avec les régimes alimentaires GEMS-FOOD, calcul réaliste de l'exposition au 95^{ème} percentile) sont décrites ci-dessous.

VI. 2. 1. Méthode du budget

La méthode du budget⁵, utilisée en première étape au niveau européen pour les additifs alimentaires, permet d'estimer un apport journalier maximal théorique (AJMT).

- Ce calcul repose sur l'hypothèse d'une *consommation journalière maximale d'aliments solides* de 25 grammes par kilogramme de poids corporel dont seulement un quart susceptible de contenir des résidus d'auxiliaire technologique soit 1/160^e de kilogramme d'aliment par kilogramme de poids corporel (ou la moitié si l'on considère les produits de première transformation tels que les volailles, viandes, poissons, produits laitiers ou céréaliers soit 1/80^e de kilogramme d'aliment par kilogramme de poids corporel).
- *Pour les aliments liquides hors lait*, la consommation maximale est de 100 ml par kilogramme de poids corporel, dont un quart susceptible de contenir des additifs soit 1/40^e de litre de boisson par kilogramme de poids corporel.

Le caractère protecteur de cette méthode pour l'estimation des expositions au cours de la vie entière a été validé pour la population générale.

⁵ Hallas-Moller T., (1995).- *Using the budget method as a quick screening method identifying food additives for which further monitoring is not warranted on health grounds*. Draft report for the SCF, 1^{er} June.

AJMT = AJMTboissons + AJMTsolides

AJMTboissons en $\mu\text{g. kg pc}^{-1}$ = niveau de résidu en $\mu\text{g.L}^{-1}$ / 40

AJMTsolides en $\mu\text{g. kg pc}^{-1}$ = niveau de résidu en $\mu\text{g.kg}^{-1}$ / 80 ou 160

VI. 2. 2. Méthode de calcul des AJMT avec les régimes alimentaires GEMS-FOOD

Les données de consommation alimentaire des régimes alimentaires GEMS-FOOD sont indiquées dans le document de l'OMS « GEMS/Food Regional Diets »⁶ qui peut être obtenu auprès de l'Afssa/DERNS ou directement auprès de l'OMS « Food Safety Unit » à Genève .

Le calcul d'exposition consiste à sommer les consommations des groupes d'aliments vecteurs du résidu d'auxiliaire technologique étudié multipliées par les valeurs maximales de résidus dans l'aliment pour cet auxiliaire technologique. Le résultat de ce calcul est un apport journalier maximal théorique (AJMT) exprimé en niveau de résidu par kilogramme de poids corporel et par jour. Un poids corporel moyen de 60 kg pour un adulte est utilisé à cette étape. Le niveau de classification des aliments GEMS-FOOD le moins détaillé est à utiliser dans cette approche.

VI. 2. 3. Méthode de calcul réaliste de l'exposition au 95^e percentile

Cette estimation de l'exposition est réalisée à partir d'enquêtes individuelles de consommation de la population générale (du type de l'étude INCA 1999⁷) ou des populations les plus fortement exposées (enfants...). On prendra en compte les consommations les plus élevées d'aliments vecteurs (95^e percentile) et les valeurs mesurées dans l'aliment pour le résidu d'auxiliaire technologique étudié. Le résultat de ce calcul est rapporté au poids corporel de la population étudiée puis comparé à la DJA.

⁶ OMS (1998) - *GEMS/Food Regional Diets. Food Safety Issues*. WHO/FSF/FOS/98.3 Food Safety unit programme of food safety and food aid.

⁷ Volatier J-L., (2000).- *Enquête Individuelle et Nationale sur les Consommations Alimentaires*. Editions TEC & DOC Lavoisier.