

**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 polonaises  
concernant la mise sur le marché d'un nouvel ingrédient alimentaire : mélange de  
sélénite triglycérides dans les compléments alimentaires et les produits de  
boulangerie**

**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 mardi 5 avril 2011 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes d'une demande d'avis relatif à l'évaluation du rapport d'évaluation initiale des autorités polonaises concernant la mise sur le marché d'un nouvel ingrédient alimentaire : mélange de sélénite triglycérides dans les compléments alimentaires et les produits de boulangerie.

**2. CONTEXTE**

Cet avis s'inscrit dans le cadre du règlement 258/97/CE relatif aux nouveaux aliments et nouveaux ingrédients alimentaires. L'objet de cette demande appartient à la catégorie c, classe 6, soit un ingrédient alimentaire produit par un procédé nouveau et présentant une structure moléculaire primaire nouvelle ou délibérément modifiée.

**3. METHODE D'EXPERTISE**

L'expertise collective a été réalisée par les Comités d'experts spécialisés (CES) « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques » (consulté par correspondance en raison des délais de réponse impartis) et le CES « Nutrition humaine » réuni le 28 avril 2011.

**4. ARGUMENTAIRE**

L'argumentaire de l'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail est fondé sur l'avis des Comités d'experts spécialisés « Nutrition humaine » et « Additifs, arômes et auxiliaires technologiques » dont les éléments sont présentés ci-dessous :

#### 4.1. Spécification du nouvel ingrédient

Les autorités polonaises indiquent que le dossier du pétitionnaire porte sur un mélange de 24 sélénite triglycérides contenant du sélénium organique (IV). Le mélange est obtenu par modification chimique des triglycérides provenant de l'huile de tournesol. Cette modification repose sur l'incorporation d'un groupement hydroxyle à une double liaison des acides gras insaturés, et une estérification des groupements hydroxyles avec un acide séléinique en présence de dioxane. Le contenu en acides gras des triglycérides provenant de l'huile de tournesol a été présenté selon les règles de la pharmacopée européenne (Ph Eur.).

Le produit final est un liquide huileux orange-rouge, transparent, contenant 4,5 à 5% de sélénium (IV).

Les autorités polonaises signalent que le pétitionnaire a fourni un ensemble d'études faites avec le nouvel ingrédient (NI), évaluant entre autres la structure du NI par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), et le contenu en sélénium selon la norme Ph. Eur. 2.2.23. Les résultats présentés pour le NI contenant 5% de sélénium, fabriqué en un seul lot, par le département des analyses de médicaments de la faculté de pharmacie à l'Université médicale de Varsovie, sont en accord avec les spécifications annoncées sur les différents critères présentés (forme et propriétés, solubilité, identité, composition des sélénite triglycérides, densité relative, acidité, teneur en insaponifiable, teneur en sélénium, contamination avec des acides séléiniques, contamination avec des dioxines, contamination avec du sélénium amorphe).

*Les autorités polonaises considèrent que la spécification et les résultats des analyses physicochimiques sont satisfaisants.*

***L'Anses est en accord avec les autorités polonaises en ce qui concerne la spécification du nouvel ingrédient. Cependant, l'Anses estime que le choix de l'huile de tournesol n'est pas idéal d'un point de vue nutritionnel en raison de sa richesse en acide linoléique (n-6), dont la consommation en France est excessive par rapport à celle d'acide  $\alpha$ -linoléique (n-3).***

#### 4.2. Effets du procédé de production appliqué au nouvel ingrédient

Les autorités polonaises rapportent que, d'après les documents du pétitionnaire, le NI est obtenu à partir de triglycérides provenant de l'huile de tournesol selon un procédé basé sur l'incorporation d'un groupement hydroxyle à une double liaison des acides gras insaturés, et une estérification des groupes hydroxyles avec un acide séléinique. Il en résulte un anneau dioxasélénolane.

Selon les autorités polonaises, le pétitionnaire stipule que les conditions de production permettent de substituer une petite quantité de doubles liaisons par un groupement –OH, qui subit ensuite une estérification.

*Les autorités polonaises sont en accord avec les données fournies par le pétitionnaire.*

***L'Anses considère que les informations disponibles sur le procédé de production, notamment sur l'hydroxylation, sont insuffisantes notamment concernant les solvants utilisés, les procédés d'extraction appliqués, et globalement sur les conditions qui pourraient modifier les caractéristiques du produit final.***

#### 4.3. Utilisation antérieure de l'organisme utilisé comme nouvel ingrédient

Les autorités polonaises précisent qu'étant donné que l'aliment d'origine du NI est de l'huile de tournesol (obtenue à partir de graines de tournesol), couramment consommée en quantité importante sans poser de problème de sécurité, ce point n'implique pas de réserve de leur part.

***L'Anses est en accord avec les autorités polonaises.***

#### **4.4. Consommation/niveau d'utilisation prévue du nouvel ingrédient**

Les autorités polonaises expliquent que le NI n'est pas un ingrédient naturel. Elles rapportent que le pétitionnaire indique que le NI peut être utilisé comme source de sélénium organique dans l'alimentation. L'huile de tournesol modifiée sera ajoutée aux produits de boulangerie à une dose permettant un apport de 15-20 µg de sélénium (IV)/100 g de produits de boulangerie en respectant une température maximale de 300°C.

Les autorités polonaises ajoutent que l'écart entre la dose recommandée et la limite de sécurité pour le sélénium est faible. Une attention particulière doit donc être portée sur le taux d'enrichissement des aliments en sélénium.

Les autorités polonaises rappellent que les limites de sécurité sont :

- 300 µg/jour pour l'adulte ;
- 90 µg/j 4-6 ans
- 130 µg/j pour les enfants âgés de 7-10 ans ;
- 200 µg/j pour les adolescents âgés de 11-14 ans
- 250 µg/j pour les adolescents âgés de 15-17 ans.

Les autorités polonaises expliquent que la teneur en sélénium des produits de boulangerie est de l'ordre de 2 à 4 µg/100 g, selon les produits. Cependant, étant consommée en quantité élevée, cette catégorie d'aliments fournit 20% des apports journaliers en sélénium.

Les autorités polonaises rapportent que dans un avis de l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments), les apports en sélénium de la population européenne sont estimés à 30-90 µg/j<sup>1</sup>.

Considérant ce qui précède et le fait que les produits de boulangerie ne sont pas les seuls sources de sélénium dans l'alimentation, les autorités polonaises considèrent que le NI ne devrait être ajouté qu'à une partie des produits de boulangerie à la dose de 15-20 µg de sélénium/100 g.

Le NI est aussi susceptible selon le pétitionnaire d'être utilisé dans les compléments alimentaires. La dose journalière recommandée par le pétitionnaire est de 50 à 100 µg de sélénium (IV).

Les autorités polonaises ajoutent que dans les cas de déficience d'apport en sélénium, le pétitionnaire recommande une supplémentation à la dose de 50 µg de sélénium (IV) avec le NI pour les enfants de plus de 12 ans et de 50 à 100 µg de sélénium (IV) pour l'adulte selon qu'il s'agit d'une insuffisance d'apport ou d'une carence. Pour la dose de 100 µg/jour, la supplémentation est recommandée jusqu'à la disparition des symptômes ou jusqu'à ce que les concentrations plasmatiques de sélénium deviennent satisfaisantes. Pour les doses de 50 µg, la période de supplémentation recommandée est illimitée.

Selon l'évaluation dans certains pays européens<sup>2</sup> des apports en sélénium provenant d'une alimentation pouvant inclure un enrichissement et des compléments alimentaires, les valeurs au 95<sup>ème</sup> percentile se situent entre 65 et 134 µg de sélénium, ce qui représente 22 à 45% de la limite de sécurité pour un adulte. Pour les enfants, les valeurs au 95<sup>ème</sup> percentile sont

<sup>1</sup> La référence n'a pas été communiquée par les autorités polonaises

<sup>2</sup> Flynn A, Hirvonen T, Mensink GBM, *et al.* Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries. Food Nutrition Res 2009 Suppl 1 Nov 12;53. doi: 10.3402/fnr.v53i0.2038 .

inférieures à la limite de sécurité, sans que soit indiqué dans cette publication ce que représentent précisément ces valeurs au 95<sup>ème</sup> percentile par rapport à la limite de sécurité.

*Selon les autorités polonaises, considérant les valeurs des apports journaliers recommandés, le contenu en sélénium moyen dans une alimentation européenne journalière et les limites de sécurité, les doses proposées par le pétitionnaire sont sans danger. Selon la directive 2008/100/CE, la dose journalière recommandée mentionnée sur l'étiquetage est de 55 µg. Les doses recommandées par le pétitionnaire de 50 µg et 100 µg sont équivalentes à respectivement 91% et 181% des apports journaliers recommandés. Le NI dans un complément alimentaire aux quantités de 50-100 µg/j pourrait être utilisé pour augmenter les apports dans les cas d'insuffisance d'apport ou de carence chez l'adulte.*

*En ce qui concerne l'étiquetage, les autorités polonaises rappellent que les allégations doivent être en accord avec la réglementation CE No.1924/2006.*

***L'Anses remarque que le pétitionnaire présente des données relatives au statut en sélénium dans différents pays et les aliments qui en sont source. Les apports moyens de sélénium chez l'adulte (18-79 ans) en France provenant de l'alimentation (hors compléments alimentaires) sont de 58,8 µg (±18,6 écart type) pour les hommes et 47,7 µg (±13,7 écart type) pour les femmes (Afssa, 2009). Les apports nutritionnels conseillés sont de 60 µg/j pour les hommes, 50 µg/j pour les femmes et de 80 µg/j pour les personnes âgées de plus de 75 ans (Ducros et al. 2001). Ainsi, les apports en Se en France dans la population générale (18-75 ans) ne font pas l'objet d'insuffisance d'apport. Par ailleurs, dans la mesure où aucune donnée de simulation des apports en sélénium suite à l'enrichissement des produits de boulangerie avec le NI n'est fournie, il est impossible d'évaluer l'intérêt nutritionnel de ce NI.***

#### **4.5. Informations fournies par une exposition humaine antérieure au nouvel ingrédient ou à sa source**

Selon le pétitionnaire, le NI a été utilisé durant plus de 16 ans chez des volontaires afin de stimuler le système immunitaire à des doses de 10-60 mg de sélénium IV par jour. Des effets protecteurs sur les infections virales auraient été observés mais cette étude n'a pas été publiée. Des cas de diarrhées ont été rapportés chez 2 sujets sur 14 dans cette étude mais les autorités polonaises précisent que la dose était de 60 mg soit 600 fois plus élevée que la dose utilisée de 100 µg de sélénium IV par jour.

Le pétitionnaire stipule que pour des raisons nutritionnelles le NI contiendra 1 mg de sélénium IV pour 1 cm<sup>3</sup> d'huile. Le poids moléculaire du groupe dioxasélénolane est mineur comparé à la masse totale de l'huile de tournesol.

*Les autorités polonaises notent que la structure du groupe dioxasélénolane est identique à celle de l'acide sélénique qui est utilisé depuis de nombreuses années dans les compléments alimentaires contenant du sélénium. Les autorités polonaises ajoutent que selon la réglementation (CE) No 1170/2009, l'acide sélénique est autorisé dans l'alimentation.*

***L'Anses considère que l'évaluation ne peut pas être conduite puisqu'on ne dispose que de données établies à des doses non nutritionnelles, imprécises et à fortiori qui n'ont pas été publiées.***

***L'Anses note que le NI ne figure pas dans la liste des sources de vitamines et minéraux qui peuvent être ajoutées dans les aliments dans le cadre du règlement (EC) No 1170/2009. Par conséquent, le NI devrait faire également l'objet d'une évaluation dans le cadre de cette réglementation.***

#### 4.6. Informations d'ordre nutritionnel sur le nouvel ingrédient

Les autorités polonaises expliquent que les triglycérides provenant de l'huile de tournesol contiennent de l'acide palmitique (4,0 à 9,0%), de l'acide stéarique (1,0-7,0%), de l'acide oléique (14,0-40,0%) et de l'acide linoléique (48,0-74,0%). Le contenu en sélénium du NI varie de 4,5 à 5,5%.

Le pétitionnaire considère que le fait d'inclure le sélénium dans un acide gras sous la forme d'anneaux dioxasélénolane réduit la toxicité de 30 fois en comparaison avec le sélénite sodium et l'acide séléinique.

Les autorités polonaises rapportent les résultats d'études pharmacocinétiques réalisées chez des rats Wistar, utilisant le NI à 2% en administration orale et sous-cutanée. La concentration plasmatique maximale moyenne de sélénium dans le sang est plus élevée après administration orale qu'après injection sous-cutanée. Cependant, le temps moyen de la présence de sélénium dans l'organisme était plus long après une administration sous-cutanée. Les autorités polonaises rapportent que selon le pétitionnaire, les résultats montrent que cette préparation peut être utilisée comme source de sélénium.

Le pétitionnaire rappelle les doses recommandées énoncées précédemment (point 4.4).

*Les autorités polonaises sont en accord avec les données fournies par le pétitionnaire.*

***L'Anses note qu'aucune donnée sur la biodisponibilité du NI n'est fournie. L'évaluation de la dose seule n'est pas suffisante si les informations relatives au métabolisme des composés qui sont issus du NI sont absentes.***

#### 4.7. Informations d'ordre microbiologique sur le nouvel ingrédient

Les autorités polonaises rapportent les informations relatives à la qualité microbiologique du NI 5%. Ces analyses ont été faites en accord avec la pharmacopée européenne (Ph Eur. Monographie 2.6.12 et 2.6.13). Le nombre de microorganismes capable de survivre était inférieur à 10 log cfu dans 1 g pour les bactéries et en dessous de 10 log cfu dans 1 g pour les moisissures. L'analyse microbiologique montre également une valeur de bactéries à Gram négatif tolérant la bile inférieure à 10. Les salmonelles (dans 10 g), *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* (dans 1 g) sont absents du NI.

*Les autorités polonaises sont en accord avec les données fournies par le pétitionnaire.*

***L'Anses est en accord avec les autorités polonaises.***

#### 4.8. Informations d'ordre toxicologique sur le nouvel ingrédient

Les autorités polonaises rapportent que le pétitionnaire fait état de données de toxicité aiguë chez le rat Wistar avec le NI indiquant des doses létales 50 (aiguë et cumulative) autour de 86 à 116 mg/kg. Cette étude montre une toxicité orale beaucoup plus élevée que par voie parentérale (intra-péritonéale et sous-cutanée), suggérant que le sélénium IV est libéré de son support organique au niveau du tube digestif.

Les autorités polonaises indiquent que dans une étude réalisée chez le mouton, il n'a été observé aucune différence significative dans l'activité des sélénoenzymes par rapport au groupe témoin à l'exception des glutathion peroxydases qui se trouvent augmentées sans que ne soient précisées les doses administrées.

Les autorités polonaises rapportent que le pétitionnaire a réalisé une étude de génotoxicité (test d'Ames) avec le NI. Sur les 5 souches usuelles, avec et sans activation métabolique, il

n'est pas observé d'augmentation du nombre de révertants jusqu'à la dose de 5000 µg/boîte avec et sans activation métabolique.

*Les autorités polonaises ne font pas de remarques relatives aux informations d'ordre toxicologique.*

***L'Anses considère que les données cinétiques sont insuffisantes et notamment en ce qui concerne la biodisponibilité orale du NI ainsi que la distribution tissulaire. L'Anses ajoute qu'une seule étude de toxicité aiguë ne peut suffire à évaluer la toxicité du NI. Il est indispensable de disposer de données de toxicité à doses répétées chez au moins une espèce animale. L'étude effectuée chez le rat présentée dans le dossier des autorités polonaises ne peut être considérée comme acceptable car les doses testées du NI ne sont pas précisées. En ce qui concerne l'étude chez le mouton, l'Anses note que la physiologie digestive du mouton est telle que les résultats ne peuvent être extrapolés à l'Homme.***

***L'Anses considère que le test d'Ames est de bonne qualité et permet d'exclure une potentialité mutagène de NI. Cependant aucune étude de clastogénèse in vitro n'a été réalisée et il ne peut donc pas être affirmé que le NI n'exerce aucune action toxique sur l'ADN. De plus, l'Anses remarque qu'aucune discussion concernant le potentiel cancérigène et l'embryotoxicité ne figure dans le dossier.***

## 5. CONCLUSION

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail considère que les informations disponibles sur le procédé de production, notamment sur l'hydroxylation, sont insuffisantes.

Par ailleurs, il n'est pas possible d'évaluer l'intérêt nutritionnel du NI en l'absence de simulation des apports en sélénium suite à l'enrichissement des produits de boulangerie et de données sur la biodisponibilité du NI.

En outre, l'Anses estime que les informations d'ordre toxicologique sont insuffisantes en l'absence de données relatives à la toxicité à doses répétées, et à la clastogénèse. Le potentiel cancérigène du NI et l'embryotoxicité ne sont pas discutés dans le rapport.

Dans ces conditions, l'Anses estime qu'elle ne dispose pas des données nécessaires pour mener à bien l'évaluation du risque lié à l'utilisation de ce NI.

L'Anses ajoute que compte tenu du fait que le NI est destiné à être une source de sélénium, il devrait faire l'objet d'une évaluation dans le cadre du règlement (CE) 1170/2009.

**Le directeur général**

**Marc MORTUREUX**

## MOTS-CLES

**Mots clés :** .sélénium, novel food, nouvel ingrédient, complément alimentaire, triglycéride.

**REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE**

Afssa (2009) Rapport de l'étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) 2006/2007. Afssa, Maisons-Alfort.

Ducros V (2001) Sélénium. In "Apports nutritionnels conseillés pour la population française". 3<sup>ème</sup> édition. pp.165-168. (Tec & Doc: Paris)