



HAL
open science

La sécurité sanitaire : application aux additifs alimentaires, comparaison avec les excipients pharmaceutiques

Céline Lafon

► **To cite this version:**

Céline Lafon. La sécurité sanitaire : application aux additifs alimentaires, comparaison avec les excipients pharmaceutiques. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01169877

HAL Id: dumas-01169877

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01169877>

Submitted on 30 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
Année 2015 - N°45

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par Céline LAFON

Née le 24 Septembre 1988 à Blaye

Le 13 Mai 2015 à Bordeaux

La Sécurité Sanitaire :
Application aux additifs alimentaires,
Comparaison avec les excipients pharmaceutiques.

Directeur de thèse :

Dr Arnaud Courtois, MCU du Laboratoire de Toxicologie.

Membres du Jury :

Dr Catherine Cheze, MCU du Laboratoire de Pharmacognosie, présidente.

Dr Arnaud Courtois, MCU du Laboratoire de Toxicologie, directeur.

Dr Florence Vidal, Docteur en pharmacie.

Tout d'abord je tiens à remercier Madame Cheze d'avoir accepté de présider mon jury, Monsieur Courtois pour son soutien tout au long de mon travail et Florence Vidal de m'accompagner dans cette étape importante de ma vie.

Je remercie tous mes maîtres de stage qui m'ont transmis leurs expériences au cours de mes études : Madame Arnaud, Monsieur et Madame Viriot, Madame Cazaux. Je voudrais aussi dire un grand merci à Anne Laure pour son soutien sans faille et toute sa bonne humeur.

Une grande pensée pour mes collègues de la pharmacie : Dany, Antoine, Sandra, Elise, Corinne, Maryline, Agnès. Vous pouvez désormais rayer de votre vocabulaire le mot « Thèse » (sauf Antoine)!

Merci à mes amies de faculté, Camille et Sophie mes cœurs cœurs. Elodie avec qui j'ai partagé des moments que je n'oublierais pas, à bientôt en Martinique.

Je remercie aussi ma famille : mes grands-parents, ma tante Danièle, ma marraine Chantal, ma tatie Annie pour votre soutien tout au long de mes études et surtout de la rédaction de ma thèse. Mention spéciale à Monique pour toutes ses prières à Sainte Rita.

Je tiens à dire mille mercis à mes amis Québécois, Caro et Mathieu, Caroline et Martin qui m'ont permis de découvrir ce merveilleux pays qui est le leur, et surtout de m'avoir fait découvrir leur manière de travailler et de vivre à la Québécoise.

A mes amis : Lolita, Fanny, Lucile, Mathilde, Guillaume, Rémi, Pipop, Darius, Sny, Willy, Julien, MERCI à vous de m'avoir supporté au long de toutes ces années d'études. Vous m'êtes très précieux. Elsa je te remercie tout particulièrement pour ton soutien et pour le temps que tu as pris pour corriger mes innombrables fautes de conjugaison, de grammaire et d'orthographe.

Un grand merci à Aurélie, merci d'être à mes côtés depuis le début de mes études et pour j'espère le plus longtemps possible.

Sandrine, je te remercie pour ton amitié inébranlable depuis maintenant bientôt 15 ans, tu es une amie comme on en compte peu.

Merci à Michaël, ainsi qu'à toute sa famille et ses amis Edouard et Elsa qui sont arrivés sur le tard mais qui m'ont beaucoup aidé.

Pour terminer je vais remercier les deux personnes les plus importantes pour moi mon frère Pierre et ma maman Odile. Je vous dois tout MERCI à vous d'être à chaque seconde à mes côtés.

La Sécurité Sanitaire :

Application aux additifs alimentaires, Comparaison avec les excipients pharmaceutiques

TABLE DES MATIERES

Introduction	10
Partie 1 : Sécurité Sanitaire, mise en place et applications.	12
I. Naissance de l'évaluation des risques chimiques aux Etats-Unis	12
A. Origine de la démarche d'évaluation des risques sanitaires.....	12
1. Les années 1940 - 1950	12
2. Les années 1950 - 1960	13
3. Les années 1960 - 1970	14
4. L'année 1981	15
B. Définition et objectifs de l'évaluation des risques sanitaires par le NRC.....	15
1. Définition générale et objectifs	15
2. Démarche de l'évaluation des risques sanitaires	16
II. Historique et application en France	17
A. Contexte en France.....	17
1. L'affaire du sang contaminé	18
2. L'affaire des hormones de croissance	18
3. L'affaire de la Clinique du Sport	19
B. Définition et principes	20
1. Définition première	20
2. Définition actuelle	20
3. Les quatre principes de la sécurité sanitaire	20
a) Le principe d'évaluation	20
b) Le principe de précaution.....	20
c) Le principe d'impartialité	21
d) Le principe de transparence.....	21

III.	La Sécurité Sanitaire appliquée aux Valeurs Toxicologiques de Référence	21
A.	Cadre méthodologique	22
B.	Définitions.....	23
1.	Les valeurs toxicologiques de référence	23
2.	La relation dose-effet, la relation dose-réponse	24
3.	L'effet critique	24
4.	VTR des effets à seuil.....	25
5.	VTR des effets sans seuil.....	26
C.	Méthode de construction.....	26
1.	Effets toxiques à seuil.....	27
a)	Schéma général de construction.....	27
b)	Détermination de l'effet critique	27
c)	Détermination de la dose critique	27
i.	DMSENO ou NOAEL	27
ii.	DMENO ou LOAEL.....	29
iii.	BMD « Benchmark dose »	30
d)	Facteurs d'incertitude	31
2.	Effets toxiques sans seuil.....	33
a)	Schéma général de construction.....	33
 Partie 2 : Les additifs alimentaires, définitions, réglementation, évaluation.		34
I.	Les additifs alimentaires.....	34
A.	Définitions.....	34
1.	Additif alimentaire.....	35
2.	Auxiliaire technologique.....	36
B.	Catégories fonctionnelles	36
1.	Définition	36
2.	Les différentes catégories.....	36
3.	Nécessité des additifs alimentaires	39

II. Les additifs alimentaires : Réglementation européenne	40
A. Liste communautaire des additifs alimentaires autorisés	40
1. Conditions générales	40
2. Conditions spécifiques.....	41
a) Aux édulcorants.....	41
b) Aux colorants.....	41
c) Aux denrées alimentaires traditionnelles	41
d) aux denrées alimentaires non transformées	41
e) Aux denrées alimentaires pour les nourrissons.....	42
3. Mentions Obligatoires	42
a) Sur la Liste Communautaire	42
b) Sur les étiquettes.....	42
4. Quantités d'additifs utilisées	43
B. Procédure uniforme	44
1. Définition/Champ d'application	44
2. Modalités procédurales.....	45
a) Etapes principales	45
b) Déclenchement de la procédure.....	45
c) Modalités d'application.....	45
d) Pièces supplémentaires.....	46
e) Avis	46
f) Transparence et Confidentialité.....	46
III. Les additifs alimentaires : évaluation et détermination des DJA	47
A. EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments	47
1. Présentation	47
2. Objectifs de l'EFSA	48
3. Travaux de l'EFSA.....	48
a) Document d'orientation concernant l'AMM des additifs alimentaires.....	48
b) Elaboration des doses journalières acceptables	49
c) Réévaluation des additifs alimentaires déjà autorisés	49

B.	Dossier d'orientation de demande d'AMM d'un additif alimentaire	50
1.	La chimie et les spécifications	50
a)	Identité de la substance	51
i.	Pour une substance seule.....	51
ii.	Pour les mélanges simples.....	52
iii.	Les mélanges complexes non dérivés d'une source botanique.....	52
iv.	Pour les polymères	53
v.	Pour les additifs dérivés d'une source botanique	53
vi.	Pour les substances contenant des microorganismes ou dérivant de microorganismes	54
b)	Le cahier des charges	55
c)	Processus de fabrication	56
d)	Méthode d'analyse de l'alimentation	57
e)	Stabilité de la substance, réaction et devenir dans la nourriture.....	57
2.	Informations sur les autorisations et les évaluations existantes	58
3.	Utilisation proposée et estimation de l'exposition	58
a)	Données requises pour l'estimation de l'exposition.....	59
b)	Utilisation proposée de l'additif et niveaux d'utilisation.....	61
i.	Autorisation d'un nouvel additif alimentaire (scénario 1)	62
ii.	Modification d'une autorisation existante (scénario 2)	62
c)	Données d'exposition.....	63
i.	Évaluation de l'exposition à l'additif alimentaire	63
ii.	Évaluation de l'exposition globale au même composé de différentes sources	63
iii.	Estimation de l'exposition à des résidus ou des contaminants	63
4.	Etudes toxicologiques.....	64
a)	Considérations générales nécessaires à la conception et à la réalisation des études toxicologiques :	66
b)	Toxicocinétique (ADME).....	67
i.	Considérations d'ordre général	67
ii.	Niveau 1 : Etudes in vitro d'absorption et du métabolisme gastro-intestinal	69
iii.	Niveau 2 : Etudes pour définir la répartition, le métabolisme et l'excrétion et les autres paramètres toxicocinétiques après l'administration d'une dose unique	71
iv.	Niveau 3 : Etudes pour définir les paramètres toxicocinétiques après administration répétée.....	71

c)	Génotoxicité	72
i.	Considérations d'ordre général	72
ii.	Tests de génotoxicité : approche à plusieurs niveaux.....	74
	Niveau 1 : batterie de tests de base.....	74
	Niveau 2 : Suivi des résultats des tests de la batterie de base	75
	Suivi des résultats du niveau 2 par des études de cancérogénicité et des essais sur les cellules germinales.....	77
d)	Essais de toxicité	78
i.	Considérations d'ordre général	78
ii.	Toxicité subchronique	79
iii.	La toxicité chronique et la cancérogénicité.....	79
iv.	Stratégies des tests de cancérogénicité	80
v.	Approche à plusieurs niveaux de tests de toxicité.....	81
e)	Reprotoxicité et toxicité de développement	82
i.	Considérations d'ordre général	82
ii.	Approche à plusieurs niveaux pour les tests de toxicité sur le développement et la reprotoxicité	83
	Niveau 1.....	83
	Niveau 2.....	83
	Niveau 3.....	84
5.	Etudes supplémentaires	85
a)	Immunotoxicité, hypersensibilité, allergie et intolérance alimentaire.....	85
i.	L'immunotoxicité	85
ii.	Allergie.....	86
iii.	Les réactions d'intolérance.....	87
iv.	La neurotoxicité.....	87
b)	Études humaines	88
i.	Indications pour les études volontaires chez les humains.....	89
ii.	Etudes types pour les études humaines sur des volontaires.....	89

Partie 3 : Les excipients pharmaceutiques, définition, réglementation, évaluation. 91

I. Définition des excipients pharmaceutiques.....	91
A. Caractère d'inertie.....	91
1. Inertie de l'excipient vis-à-vis du principe actif.....	91
2. Inertie de l'excipient vis-à-vis du conditionnement.....	91
3. Inertie vis-à-vis du patient.....	91
B. Principaux rôles des excipients.....	92
1. Faciliter l'administration du principe actif.....	92
a) Réalisation de la forme galénique.....	92
b) Amélioration d'un procédé de fabrication.....	92
c) Amélioration de l'acceptabilité du médicament.....	93
2. Améliorer l'efficacité du principe actif.....	93
a) Action locale.....	93
b) Action systémique.....	93
3. Assurer la stabilité de conservation.....	94
a) pH adapté.....	94
b) Protection vis-à-vis des micro-organismes.....	94
c) Protection vis-à-vis de l'auto oxydation.....	95
C. Origine des excipients.....	95
1. Origine végétale.....	95
2. Origine animale.....	95
3. Origine minérale.....	96
4. Origine synthétique.....	96
5. Origine marine.....	96
D. Les différents types d'excipients.....	96
1. Les diluants.....	96
2. Les agglutinants.....	97
3. Les lubrifiants.....	97
4. Les délitants ou les désagrégeants.....	97
5. Les adjuvants divers.....	98
E. Le choix des excipients.....	99

II. Réglementation des excipients	99
A. Qu'est-ce que l'IPEC ?.....	99
B. Le paysage de l'industrie de l'excipient.....	100
C. La chaîne d'approvisionnement des excipients	101
1. Les BPF européennes des excipients.....	102
2. Inspections ANSM.....	103
3. Paquet pharmaceutique	106
4. Certification des excipients	106
III. La sécurité des excipients	108
A. Principes généraux pour l'évaluation de la sécurité des excipients	108
1. Classification des excipients en vue de l'évaluation de leur sécurité	108
2. Concevoir un programme de sécurité des excipients	109
a) Trois possibilités	109
b) Données nécessaires	109
c) Difficultés recensées	109
B. Lignes directrices	111
1. IPEC.....	111
a) Arbre de décision	111
b) Programme de Toxicité pour les études complémentaires.....	112
c) Tests requis pour un nouvel excipient	114
2. Food and Drug Administration	116
3. EMEA.....	116
a) Excipients À Effets Notaires	117
i. Règles générales.....	117
ii. Autres Informations à indiquer concernant l'effet notoire	118
iii. Exemples.....	119
Aspartam	119
Glucose	120
C. Conséquences de la présence des excipients à effets notoires	122
Conclusion	124
Liste des abréviations et des acronymes.....	126
Liste des schémas.....	128
Bibliographie.....	129

INTRODUCTION

Aujourd'hui, la sécurité alimentaire est de plus en plus présente au cœur de notre société. Au cours des deux dernières décennies, de nombreux scandales alimentaires ont éclaté aux yeux des consommateurs, tels que le scandale dit de « la vache folle » dans les années 1990, celui de la contamination de certains aliments par de la dioxine dans les années 2000 ou encore dernièrement en 2013 celui des lasagnes de bœuf Findus® fabriquées à base de viande chevaline. Ces scandales ont eu pour conséquence d'augmenter la méfiance des consommateurs vis-à-vis des produits qu'ils achètent et qu'ils consomment.

En juin 2010, l'Autorité Européenne de la Sécurité des Aliments (EFSA) a mené une enquête de terrain⁽⁰⁾ sur les risques liés aux aliments, dans les 27 pays membres de l'Union Européenne à la rencontre de plus de 30 000 personnes ainsi les réponses des personnes interrogées représentent les opinions de plus de 500 millions de consommateurs européens. Le résultat de cette étude indique que les consommateurs européens préoccupés par d'éventuels risques associés aux aliments ont davantage tendance à s'inquiéter de la contamination chimique des aliments que de la contamination bactérienne, ou encore des questions liées à la santé ou à la nutrition.

En lisant les résultats détaillés de cette étude, on peut se rendre compte qu'environ :

- 80% des personnes interrogées en France se disent préoccupées par la sécurité des aliments,
- 56% pensent que les aliments qu'ils consomment nuisent à leur santé.

Parmi les problèmes qui inquiètent le plus les consommateurs français on trouve :

- Les résidus de pesticides dans les fruits, les légumes ou les céréales pour 80% des personnes interrogées.
- Les résidus comme les antibiotiques ou les hormones dans la viande pour 77% des personnes interrogées.
- Les additifs tels que les colorants, les conservateurs ou les arômes utilisés dans les boissons pour 66% des personnes interrogées.

Cette étude nous apprend aussi qu'en cas de risque sanitaire avéré dans un aliment de consommation courante comme du poisson, du poulet ou de la salade, les Français interrogés ont répondu qu'ils font confiance à 92% à leur médecin ou à leur pharmacien pour leur fournir des informations exactes sur ce risque. À l'opposé ils sont 72% à ne pas avoir confiance dans les supermarchés ou l'industrie alimentaire pour fournir ces mêmes informations, et ils sont seulement 40% à faire confiance à leur gouvernement.

On peut constater que la sécurité alimentaire est au cœur des préoccupations des Français, de surcroît ils font majoritairement confiance à leur pharmacien pour être informés de manière claire et indépendante sur ces mêmes risques. Cette thèse répond donc à un besoin actuel de la population d'obtenir des réponses sur la sécurité alimentaire mais aussi à un besoin personnel de savoir exactement comment se déroulent les études de sécurité réalisées sur les additifs alimentaires et par extension sur les excipients pharmaceutiques.

Cette thèse me permettra d'acquérir d'avantage de connaissances sur des questions auxquelles je peux me retrouver confrontée chaque jour dans mon métier comme : l'origine de certaines allergies qu'elles soient alimentaires ou médicamenteuses, l'élaboration des doses journalières admissibles, ou encore la gestion des risques sanitaires. Elle est aussi l'occasion de répondre à des questions qui m'accompagnent depuis quelques années tant dans ma vie professionnelle : comment sont testés les excipients pharmaceutiques pour prouver leur innocuité ?, que dans ma vie personnelle : ce que je consomme est-il sûr ?

Dans la première partie de cette thèse le concept de sécurité sanitaire sera présenté à travers trois chapitres. Tout d'abord nous relaterons la chronologie de sa mise en place, en premier lieu aux Etats Unis où elle est née et ensuite en Europe où elle arriva bien plus tard. Pour terminer cette partie nous nous intéressons à la conception des valeurs toxicologiques de référence, telles que les Doses Journalières Admissibles (DJA) ou encore la Dose Maximale Sans Effet Nocif Observable (DMSENO) fondement de la sécurité sanitaire actuelle.

Dans une seconde partie, cœur même de cette thèse, nous nous intéresserons aux additifs alimentaires dans leur ensemble. Dans le premier chapitre nous définirons ce qu'est véritablement un additif alimentaire en nous appuyant sur les textes réglementaires européens. Dans le second chapitre nous exposerons les règlements européens entourant la mise sur le marché d'un additif alimentaire. Puis nous finirons cette partie par un chapitre conséquent basé sur l'explication détaillée des évaluations de sécurité réalisées sur les additifs alimentaires en vue de l'obtention de leur autorisation de mise sur le marché.

Pour conclure, la dernière partie traitera des excipients pharmaceutiques au sein de trois chapitres similaires à ceux traitant des additifs alimentaires pour permettre d'établir un comparatif. Nous définirons ce qu'est exactement un excipient pharmaceutique, ensuite nous verrons les règlements appliqués à ces composés. Puis pour terminer nous nous intéresserons aux évaluations de toxicité effectuées sur ces excipients. Le dernier paragraphe sera destiné à expliquer les conséquences quotidiennes de l'utilisation des excipients pharmaceutiques dans la vie officinale telles que les allergies, ou encore les adaptations thérapeutiques en fonction du profil des patients.

PARTIE 1 : SECURITE SANITAIRE, MISE EN PLACE ET APPLICATIONS.

Au cours de cette première partie nous allons relater le contexte général de mise en place de la Sécurité Sanitaire dans un premier temps aux Etats Unis puis en France. Nous nous intéresserons tout particulièrement au concept d'évaluation des risques qui en résulte. Pour terminer, nous expliquerons les formules permettant d'obtenir les valeurs seuils nécessaires à l'encadrement de l'utilisation des additifs alimentaires en Europe.

I. NAISSANCE DE L'ÉVALUATION DES RISQUES CHIMIQUES AUX ETATS-UNIS

La sécurité sanitaire est née pour pallier les lacunes existantes en matière de sécurité et de gestion du risque pour la santé des populations. Dans notre société, elle est aujourd'hui omniprésente. Ses champs d'applications sont nombreux et variés. Ils touchent tout aussi bien aux aliments et aux médicaments avec par exemple l'obligation de traçabilité ou le respect de la chaîne du froid, qu'ils s'appliquent aux hôpitaux avec la gestion accrue du risque nosocomial.

Nous allons nous intéresser à l'évolution de la sécurité sanitaire dans le domaine de l'évaluation des risques et en particulier des risques alimentaires, c'est-à-dire la gestion des risques des substances utilisées pour réaliser les aliments ou les médicaments.

A. ORIGINE DE LA DEMARCHE D'ÉVALUATION DES RISQUES SANITAIRES⁽¹⁾

La démarche générale d'évaluation des risques sanitaires a été mise en place aux Etats-Unis dans les années 1980. Les prémices de la toxicologie, elles, remontent à bien plus longtemps. Avant le XVI^e siècle, les croyances étaient simplistes, on considérait seulement deux types de substances : les substances toxiques et les substances non toxiques.

Puis, Paracelse médecin Suisse (1493-1541), considéré aujourd'hui comme le père de la toxicologie, a révolutionné ces croyances en écrivant « *Toutes les choses sont poisons, et rien n'est sans poison; seule la dose fait qu'une chose n'est pas un poison.* ». Ce médecin a donc posé ainsi la base de la toxicologie. Ses écrits sont restés très longtemps le fil conducteur de l'évaluation des risques dus aux substances chimiques. Ils n'ont été remis en cause par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments que très récemment, en 2013, l'EFSA prenait l'exemple des perturbateurs endocriniens pour démontrer que la théorie de Paracelse était caduque⁽²⁾.

1. LES ANNEES 1940 - 1950

Pour ce qui est de l'évaluation des risques chimiques, il faudra attendre les années 1940 pour que des toxicologues américains s'y intéressent. Ces toxicologues vont élaborer à partir d'observations expérimentales et de concepts biologiques le principe selon lequel toutes les substances chimiques peuvent devenir toxiques dans certaines conditions d'utilisation et, en particulier, lorsque les doses d'exposition dépassent un certain seuil.

A partir de là, ils étudièrent la possibilité de mettre en place des seuils d'exposition pour les substances considérées comme dangereuses, ceci dans le but de préserver la santé publique. Les premiers domaines concernés étaient les expositions professionnelles à des substances chimiques et les résidus de pesticides dans l'alimentation. La notion de « seuil d'apparition des effets » fut ensuite acceptée pour toutes les substances.

C'est en 1950 que deux agences américaines, l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) et la Food and Drug Administration (FDA), publient les premiers types de « valeurs seuils ». Il s'agissait respectivement de :

- **Threshold Limit values (TLV)** ou Valeur Limite d'Exposition (VLE) en français : ce sont les seuils en dessous desquels les expositions professionnelles n'étaient théoriquement pas à l'origine d'effets néfastes observables.
- **Acceptable Daily Intake (ADI)** ou Dose Journalière Admissible (DJA) en français : ce sont les seuils en dessous desquels les expositions aux résidus de pesticides et aux additifs alimentaires n'étaient théoriquement pas à l'origine d'effets néfastes observables.

Ce sont deux scientifiques de la FDA, Fitzhugh et Lehman, qui sont à l'origine de la procédure d'élaboration des ADI appliqués aux résidus de pesticides et aux additifs alimentaires.

Ce protocole utilisait la Non-Observed Adverse Effect Level (NOAEL) ou en français la Dose Maximale Sans Effet Nocif Observable (DMSENO), qui est obtenue à partir d'expériences réalisées sur des animaux. En conséquence un facteur d'incertitude fixe de 100 est appliqué systématiquement. Ce facteur d'incertitude correspond à deux choses : une estimation de la sensibilité moyenne de l'humain qui est 10 fois plus importante que celle de l'animal et à une estimation de la sensibilité de certains individus qui peut être 10 fois plus importante que la sensibilité moyenne de la population.

Par la suite, d'autres experts appartenant notamment à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont précisé que ces ADI ne garantissent pas l'absence de risque mais permettent d'assurer l'absence d'effets néfastes avec une certitude raisonnable. Toutefois, cette procédure servira de trame aux méthodes utilisées actuellement pour déterminer les différentes ADI.

2. LES ANNEES 1950 - 1960

Au cours des années 1950, l'utilisation d'un seuil d'apparition d'effets pour toutes les substances sans exception ne fait plus l'unanimité. L'idée que les substances chimiques cancérigènes peuvent agir différemment, c'est-à-dire sans seuil, émergea en 1958 dans la « Delaney Clause ». Cette clause est un amendement à la loi américaine sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques datant de 1938 et porte le nom du député américain James Delaney qui l'a présenté. Elle indique que la FDA ne doit pas approuver pour une utilisation alimentaire tout additif chimique auquel on a trouvé un risque de cancérigénicité chez l'Homme, ou, lorsqu'après des tests, on a prouvé que cet additif induisait des cancers chez les animaux.

Ainsi, au début des années 1960, l'utilisation d'un seuil d'apparition d'effets pour les substances cancérigènes fut largement contestée. Les toxicologues arrêtaient de leurs élaborer des valeurs seuils. Les autorités interdirent, lorsque cela était possible, l'introduction de substances cancérigènes dans les produits de consommation. Dans certains cas où il n'était pas possible d'interdire la substance, des limites d'exposition furent fixées, limites rapidement contestées par le National Research Council (NRC). Ce dernier estime qu'elles ne donnent aucune idée sur la protection effective des individus.

Pour les substances cancérigènes, on a donc développé à partir d'études sur les cancers radio-induits des modèles de dose-réponse sans seuil. Le NRC encourage l'utilisation de ces modèles au travers d'une série de rapports publiés en 1972, nommés : *Biological Effects of Ionising Radiation*.

Le besoin d'élaborer une méthode systématique pour la réglementation des substances cancérigènes a été précipité : d'une part, par l'apparition de nouvelles substances chimiques dans les produits commercialisés durant l'après-guerre, et d'autre part par l'amélioration des techniques analytiques permettant la détection de substances cancérigènes à de très faibles concentrations. Mais l'éventualité que certains risques ne pouvaient pas être totalement éliminés sans qu'il y ait des conséquences économiques et sociales fit apparaître la notion de risque acceptable et donc par la même occasion la nécessité de quantifier les risques.

3. LES ANNEES 1960 - 1970

Entre les années 1960 et 1970, des auteurs publient des méthodes pour quantifier les risques liés à l'exposition à de faibles doses de substances cancérigènes. Ces méthodes sont utilisées par certaines agences américaines telles que la FDA et l'Environmental Protection Agency (US-EPA) dès les années 1970.

L'US-EPA les utilise pour estimer les risques avant d'autoriser la mise sur le marché de certains pesticides cancérigènes. La FDA, elle, les utilise pour estimer le risque lié aux additifs et aux contaminants alimentaires et ainsi pouvoir fixer des seuils réglementaires.

A partir de là, vont être utilisées de manière plus systématique les étapes qui déterminent : les relations dose-réponse, l'estimation des expositions et la caractérisation des risques. Cependant, certaines lacunes persistaient encore, car les estimations étaient souvent faites pour une population donnée (travailleurs d'un milieu professionnel spécifique par exemple) et étaient appliquées, sans distinction, à un autre type de population ou à la population générale.

Après les années 1970, l'évaluation des risques sanitaires continue de se généraliser et donne naissance à un groupe, l'Interagency Regulatory Liaison Group (IRGL). Ce groupe qui rassemble plusieurs agences américaines a été créé dans le but de réaliser une synthèse des bases scientifiques disponibles, ce qui a été fait en 1979.

Cette synthèse a été réalisée dans le but de permettre une approche commune de l'évaluation des risques sanitaires pour les substances cancérigènes. L'application de cette méthode d'évaluation des risques n'était pas obligatoire. Toutefois si une agence choisissait d'utiliser cette méthode elle devait s'appuyer sur le document fourni par l'IRGL. Ce document concernait principalement le stade d'identification des dangers.

4. L'ANNEE 1981

Au début des années 1980, l'évaluation des risques sanitaires occupe la plupart des activités des agences américaines. Afin d'harmoniser ces différentes activités, en 1981 le National Research Council, édite un ouvrage intitulé : *Risk assessment in the federal government, managing the process* aussi nommé Livre rouge. Sa finalité était d'étudier la faisabilité et l'utilité de développer un guide unique pour l'évaluation des risques sanitaires, guide qui pourrait être utilisé par l'ensemble des agences américaines.

Ce document définissait l'évaluation ainsi que la gestion des risques sanitaires et proposait une démarche globale d'évaluation des risques sanitaires en quatre étapes, démarche toujours en vigueur aux Etats Unis mais aussi dans le reste du monde. Ce document recommandait aussi la rédaction de guides méthodologiques proposant des « options par défaut »¹ qui permettrait de combler le manque de connaissances scientifiques dans certains cas.

B. DEFINITION ET OBJECTIFS DE L'EVALUATION DES RISQUES SANITAIRES PAR LE NRC⁽¹⁾

1. DEFINITION GENERALE ET OBJECTIFS

En 1970, la méthode d'évaluation des risques sanitaires a été mise en place avec l'objectif de réglementer l'utilisation des substances chimiques, principalement les substances cancérigènes, dans les aliments et en milieu professionnel.

En 1983, soit treize ans après, l'évaluation des risques sanitaires est définie par le NRC comme « *l'utilisation de faits scientifiques pour expliquer les effets sur la santé de l'exposition d'individus ou de populations à des matériaux ou à des situations dangereuses* », cette définition comprend à la fois une estimation quantitative et qualitative de l'exposition.

A partir de là, l'objectif de l'évaluation des risques sanitaire est clairement établi, ainsi il est de « *décrire le plus précisément possible les conséquences d'une exposition à une substance dangereuse sur la santé des populations. La notion de précision impliquant l'utilisation des meilleures données scientifiques disponibles complétées, lorsque cela est nécessaire par des hypothèses établies en accord avec les connaissances scientifiques* »

On distingue désormais l'évaluation des risques sanitaires de la gestion des risques sanitaires.

¹ Il s'agit d'une hypothèse ou de postulats proposés par les agences pour les besoins de l'évaluation des risques, lorsque les preuves purement scientifiques sont incomplètes.

Ainsi la gestion des risques sanitaires est définie comme « *le processus de choix d'alternatives politiques et d'actions réglementaires appropriées intégrant les résultats de l'évaluation des risques sanitaires dans la décision en les couplant avec des données techniques, sociales, économiques et politiques* ». Ses objectifs sont eux « *d'évaluer les conséquences sanitaires de différentes actions réglementaires afin d'en retenir une. Cette évaluation implique des jugements de valeur dans des domaines tels que l'acceptabilité des risques ou l'acceptabilité des coûts de mise en œuvre et de contrôle des actions réglementaires* »

2. DEMARCHE DE L'EVALUATION DES RISQUES SANITAIRES

De 1983 jusqu'à nos jours la démarche d'évaluation des risques sanitaires aux Etats-Unis n'a guère évolué et se base toujours sur les quatre même étapes énoncées par le NRC en 1983 :

- **Identification des dangers**

Objectif :

« Il s'agit de déterminer de quelle manière l'exposition à une substance peut être à l'origine d'effets sanitaires et quels sont ces effets sanitaires. »

Application :

« Cette étape peut s'appuyer sur des données épidémiologiques, des données issues d'essais expérimentaux sur les animaux, des données d'études à court terme et enfin par comparaison avec les propriétés physico-chimiques d'autres substances similaires dont les effets (cancérogénicité notamment) sont connus. »

- **Définition des relations dose-réponse**

Objectif :

« Il s'agit de caractériser la relation entre la dose d'une substance administrée ou reçue et l'incidence d'un effet néfaste dans la population exposée. »

Application :

« Cette étape implique en général une extrapolation des fortes doses vers des faibles doses et peut impliquer une extrapolation de l'animal à l'Homme. Le choix des modèles d'extrapolation utilisés doit être justifié et les incertitudes statistiques et biologiques doivent être caractérisées. »

- **Évaluation de l'exposition**

Objectif :

« Il s'agit de mesurer ou d'estimer l'intensité, la fréquence et la durée de l'exposition humaine à une substance déjà présente dans l'environnement ou d'estimer les expositions potentielles pouvant apparaître avec la mise en circulation de nouvelles substances chimiques dans l'environnement. »

Application :

« Cette étape peut être réalisée par des mesures dans les milieux ou par une modélisation des transferts. Elle utilise parfois des hypothèses d'exposition. Sous sa forme la plus complète, cette partie caractérise la population exposée (nombre de personnes exposées, sensibilité, âge, classe), détermine les voies d'exposition, définit l'intensité, la durée et la fréquence d'exposition et présente les incertitudes liées à chacun des paramètres ainsi estimés. »

- **Caractérisation des risques**

Objectif :

« Il s'agit d'estimer l'incidence des effets sanitaires dans la population en fonction des conditions d'exposition définies dans l'étape précédente. »

Une quarantaine d'années auront été nécessaires aux Etats Unis pour mettre en place une démarche d'évaluation des risques sanitaires. La conception de cette démarche était la première étape vers la sécurité sanitaire telle que nous la connaissons aujourd'hui. La France a été plus longue à franchir cette marche, malgré cela le retard initial a été comblé la sécurité sanitaire est maintenant d'usage bien établi dans notre pays.

II. HISTORIQUE ET APPLICATION EN FRANCE

Nous allons étudier désormais la mise en place de la Sécurité Sanitaire en France.

A. CONTEXTE EN FRANCE

La mise en place de la sécurité sanitaire en France a été beaucoup plus tardive. Il a fallu attendre plusieurs scandales sanitaires pour que les autorités développent sérieusement des protocoles visant la protection de la santé des Français. Nous allons énumérer les principaux scandales sanitaires français.

1. L'AFFAIRE DU SANG CONTAMINE

C'est en avril 1991 qu'éclate en France le scandale du sang contaminé, suite à la publication d'un article écrit par la journaliste Anne-Marie Casteret dans le magazine nommé *L'Événement du jeudi*⁽³⁾. On y apprend que plusieurs centaines de malades, principalement des hémophiles, ont été contaminés par le Sida et l'Hépatite C en recevant des dérivés sanguins et des transfusions de sang. Les dirigeants des établissements de transfusion, en particulier ceux du Centre National de la Transfusion Sanguine (CNTS) et les pouvoirs publics sont mis en cause pour ne pas avoir pris les précautions nécessaires à la protection de la population⁽⁴⁾. Cela alors que l'OMS avait préconisé l'écartement des sujets à risques des systèmes de dons dès 1983 et que le dépistage des donneurs de sang se devait d'être obligatoire depuis 1985. L'affaire du sang contaminé qui durera vingt ans est souvent présentée comme la première crise sanitaire française.

2. L'AFFAIRE DES HORMONES DE CROISSANCE

En 1974 sont initiés les premiers traitements destinés aux enfants exposés au risque de nanisme en raison d'un déficit de l'hormone de croissance. Par la suite, entre 1983 et 1988, en France, environ 1700 enfants de petite taille vont recevoir un traitement à base d'extraits d'hypophyses prélevées sur des cadavres humains pour essayer de doper leur croissance. L'association France-Hypophyse est chargée de la collecte sur les cadavres en France, en Bulgarie et en Hongrie. Puis, dans un second temps l'Institut Pasteur, par le biais de l'unité de radio-immunologie de son laboratoire de recherche, s'occupe du conditionnement et de la distribution de ces extraits en collaboration avec la Pharmacie Centrale des Hôpitaux.

Assez rapidement, aux Etats-Unis, on établit un lien entre la survenue de trois décès dus à la maladie de Creutzfeld-Jakob², forme humaine de l'encéphalopathie spongiforme bovine et le traitement à l'hormone de croissance humaine. C'est pourquoi dès avril 1985, le National Hormone and Peptide Program (NHPP) suspend la délivrance de l'hormone de croissance extraite de cadavre. Six mois plus tard, le NHPP mettra sur le marché une hormone de croissance synthétique fabriquée en laboratoire.

Au même moment en France le choix est différent on décide de poursuivre les prélèvements sur des cadavres. La France persiste, alors que dès 1980, (c'est-à-dire avant les premières injections), le professeur Luc Montagnier, virologue à l'Institut Pasteur, sollicité par France Hypophyse pour évaluer la sécurité des procédés de purification de ce produit, pointait déjà dans une note d'alerte le danger induit par l'utilisation de tels extraits hypophysaires dans la transmission de certains virus. À l'époque déjà, il faisait très clairement état de la maladie de Creutzfeld-Jakob.

²C'est une affection dégénérative du système nerveux central évoluant vers la destruction des fonctions neurologiques. Il s'agit d'une maladie rare, incurable, conduisant au décès dans des conditions très pénibles.

Cependant en France la tendance n'était pas à l'hormone de synthèse perçue comme trop complexe. Pour autant, France-Hypophyse n'exclut pas totalement la possibilité d'un lien entre le décès des trois patients nord-américains et l'hormone qui leur a été administrée qui était issue de cadavre.

L'évocation des premiers cas de malades français ne sera faite qu'au cours du printemps 1991, soit dix-sept ans après les premières injections et six ans après l'arrêt des traitements aux Etats-Unis, peu avant le décès des suites de la maladie du premier patient, un garçon de 15 ans. Les parents de ce jeune garçon portent plainte et se constituent partie civile. Entre 1991 et 2008, plus de 100 jeunes patients décèdent à leur tour des mêmes maux. Tous ont reçu des hormones de croissance humaines contaminées. Ceci marque le début d'un nouveau scandale sanitaire. Quant aux autres patients aujourd'hui adultes, ils restent sous la menace de la maladie dont le temps d'incubation peut s'avérer très long (de l'ordre de plusieurs décennies). La France compte, en 2004, 58% de tous les cas mondiaux de maladie de Creutzfeldt-Jakob liés à l'hormone de croissance. Début 2015, le procès de l'affaire des hormones contaminées n'est toujours pas terminé.

3. L'AFFAIRE DE LA CLINIQUE DU SPORT : INFECTIONS NOSOCOMIALES⁽³⁾

Le 11 septembre 1997, l'affaire de la Clinique du Sport éclate dans la presse. Le journal *Le Parisien* révèle 31 cas de contamination chez des patients opérés à la Clinique du Sport de Paris. L'enquête demandée par le ministère de la Santé démontre l'ampleur de l'épidémie liée à l'introduction dans le protocole de désinfection du matériel utilisé pour certains actes de chirurgie de la colonne vertébrale d'une mycobactérie appelée *Mycobacterium xenopi*.

Cet agent infectieux est responsable de rares infections pulmonaires et à l'occasion d'un acte médical invasif il peut causer une affection qui s'apparente à une tuberculose osseuse, il se développe dans l'eau et son traitement est rendu compliqué par la grande résistance de la mycobactérie aux antibiotiques. Si l'épidémie a pris une telle ampleur, c'est que la période de contamination possible s'est étendue sur une période de cinq ans, entre janvier 1988 et mai 1993.

En 1993, la clinique renforce les mesures d'hygiène sur les recommandations du Centre de Coordination et de Lutte Contre Les Infections Nosocomiales (CCLIN) de Paris Nord. Le CCLIN a été alerté par un hôpital parisien qui a traité deux patients infectés par la même bactérie. Après la révélation publique de l'affaire en 1997 les recherches de l'ensemble des patients exposés sont entamées. En moins de 15 jours plus de 400 patients exposés entre septembre 1989 et mai 1993 se sont manifestés. Douze ans plus tard, 58 victimes ont été identifiées parmi les 4300 personnes exposées. Ces patients souffrent d'une spondylodiscite³. Depuis 1997, un protocole de dépistage et de traitement gratuits des personnes atteintes par cette bactérie a été mis en place.

Ces différents scandales sanitaires ont permis l'émergence d'une nouvelle fonction de sécurité exécutée par l'état : la Sécurité Sanitaire.

³ C'est une infection des disques intervertébraux.

B. DEFINITION ET PRINCIPES

Le terme de sécurité sanitaire apparait officiellement, en France, le 16 décembre 1992 dans la discussion du projet de loi relatif à la sécurité en matière de transfusion sanguine.

1. DEFINITION PREMIERE

En 1994, ce nouveau concept est défini par Didier Tabuteau comme la « *sécurité des personnes contre les risques liés au fonctionnement du système de santé de l'Homme, contre les risques induits par le fonctionnement de la société, qu'ils soient alimentaires, environnementaux ou sanitaires au sens strict* ». ⁽⁵⁾

2. DEFINITION ACTUELLE

La sécurité sanitaire est définie actuellement comme l'ensemble des actions et des procédures permettant de réduire la probabilité des risques ou la gravité des dangers qui menacent la santé de la population et pour lesquelles l'action des pouvoirs publics est nécessaire ⁽⁶⁾.

La sécurité sanitaire est désormais une composante essentielle du droit fondamental à la protection de la santé. Elle devient une doctrine, une méthodologie à la décision sanitaire et elle entraîne la constitution d'un dispositif institutionnel et la mise en place de textes législatifs et réglementaires ⁽⁷⁾.

3. LES QUATRE PRINCIPES DE LA SECURITE SANITAIRE

L'application de la sécurité sanitaire est basée sur quatre principes fondamentaux.

a) LE PRINCIPE D'EVALUATION

Ce principe est le principe de connaissance, de recherche et d'analyse du risque. Il est construit sur la détection, la surveillance, la comparaison et les mesures. Pour évaluer le risque sanitaire on étudie le risque acceptable c'est-à-dire le rapport bénéfice/risque. Le résultat acceptable de ce rapport dépend du niveau de sécurité sanitaire accepté et attendu.

Pour exécuter ce principe, il a fallu développer des réseaux de détection des risques sanitaires et des procédures d'évaluation comme par exemple les procédures d'assurance qualité, la surveillance épidémiologique ou encore la déclaration des maladies obligatoires.

b) LE PRINCIPE DE PRECAUTION

La notion de précaution est très ambiguë, cependant la définition première du mot précaution est : « une disposition ou une mesure prise pour éviter un risque ou un danger éventuel ». Ainsi pour réaliser le principe de précaution il faut prendre en compte tous les risques, qu'ils soient avérés ou hypothétiques (potentiels ou inconnus) et choisir des solutions ayant le meilleur arbitrage bénéfice-risque.

c) LE PRINCIPE D'IMPARTIALITE

Ce principe est basé sur la nécessité de distinguer les différents services intervenants en clarifiant leurs compétences respectives. Pour cela l'administration de la santé publique doit rester neutre. Ceci permet de prévenir les conflits d'intérêt et permet une meilleure transparence dans les relations financières qui lient experts et industrie au cours de la conduite d'essais cliniques. Il est nécessaire de s'appuyer sur une déontologie de l'expertise. Pour cela un juste équilibre est nécessaire entre expertise interne et externe. L'expertise doit être indépendante du pouvoir politique et la contre-expertise doit désormais avoir toute son importance.

d) LE PRINCIPE DE TRANSPARENCE

Ce principe veille à la clarté des informations transmises aux professionnels et au public. Il se doit d'être mesuré et ne doit pas se réduire à affoler ou à dissimuler. Il existe plusieurs types de transparence ; par exemple celle sur la qualité du système qui est axée sur des stratégies, celle sur la mise en place de bonnes pratiques ou encore celle sur l'évaluation du service médical rendu. Il existe aussi la transparence en matière de santé publique qui engendre un devoir d'information sur les risques exceptionnels, la tenue d'auditions publiques dans les agences de sécurité sanitaire ou encore des débats parlementaires sur la politique de santé.

Pour conclure, l'évaluation des risques sanitaires est une démarche visant à structurer et à analyser les éléments des connaissances scientifiques disponibles pour guider les décisions en matière de protection de la santé publique.

L'objectif de cette thèse est d'informer les lecteurs sur la sécurité sanitaire à travers son application aux additifs alimentaires et donc par extension aux excipients pharmaceutiques. Il est donc indispensable de comprendre comment, sont élaborés les Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR). Ces valeurs doivent obligatoirement être présentes dans le dossier de demande de mise sur le marché de tout additif alimentaire.

III. LA SECURITE SANITAIRE APPLIQUEE AUX VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE ⁽⁸⁾

La toxicologie est depuis longtemps reconnue comme étant la science des poisons. Elle étudie les effets néfastes d'un xénobiotique, c'est-à-dire d'une molécule étrangère à un organisme vivant, sur ces mêmes organismes. Elle englobe une multitude de connaissances scientifiques et s'intéresse à plusieurs secteurs de l'activité humaine (chimie, agriculture, alimentation, médicaments). Elle s'intéresse également à différents environnements (professionnels, domestiques). Pour quantifier les risques des xénobiotiques sur la population, les pouvoirs publics utilisent les valeurs toxicologiques de référence.

Ces différentes valeurs toxicologiques vont nous aider à comprendre les procédés utilisés par les autorités sanitaires pour valider les autorisations de mise sur le marché (AMM).

A. CADRE METHODOLOGIQUE

Aujourd'hui, pour qualifier et quantifier les risques sanitaires les agences utilisent un cadre méthodologique en quatre étapes, ressemblant à celui énoncé par le NRC en 1983 :

- 1. L'identification des dangers** : c'est-à-dire répertorier et sélectionner les substances ou les agents rejetés dans l'environnement, notamment en s'appuyant sur leurs dangers (effets sanitaires indésirables).
- 2. La sélection des valeurs toxicologiques de référence** : c'est le lien entre la dose administrée de la substance et l'apparition de l'effet étudié, qui seront mis en regard des niveaux d'exposition de la population concernée pour les substances sélectionnées.
- 3. L'estimation de l'exposition des populations** : qui amène à déterminer la dose de produit qui arrive au contact ou pénètre dans l'organisme. La connaissance de l'exposition est cruciale, sans elle on ne peut calculer le risque encouru par la population.
- 4. La caractérisation du risque** : elle combine les résultats des trois étapes précédentes. Lorsque la quantification est possible, le résultat est exprimé sous forme d'un quotient de danger (rapport entre l'exposition de la population et la VTR) ou d'un excès de risque individuel.

L'existence d'une VTR ne fait pas tout. Il est nécessaire de s'assurer de sa pertinence pour le contexte étudié. Le choix de la valeur la plus appropriée prend alors toute son importance.

Présentement lors de l'évaluation des risques la pratique exige que l'on rassemble les données disponibles dans la littérature, et à l'aide de quelques critères, on sélectionne la VTR adéquate. Les critères utilisés sont notamment la notoriété de l'organisme qui a élaboré la VTR, la date de son élaboration, l'origine des données (animales ou humaines) et la cohérence entre la voie d'exposition et la durée de l'étude par rapport à la situation étudiée. Par ailleurs, lorsque dans la situation étudiée on dénombre plusieurs VTR possibles, le plus souvent on retient la plus sévère.

L'étape de sélection des VTR octroie une grande confiance aux organismes les proposant car il n'y a pas de regard critique porté sur les méthodes menant à leur élaboration. Or les premières VTR ont été construites il y a plus de cinquante ans. Ainsi l'on peut se poser la question de la prise en compte de l'arrivée de nouvelles méthodes et de l'amélioration des connaissances notamment sur la compréhension des processus biologiques.

B. DEFINITIONS

1. LES VALEURS TOXICOLOGIQUES DE REFERENCE

Les valeurs toxicologiques de référence sont des indices toxicologiques établis soit par les instances internationales soit par des structures nationales. Elles permettent de qualifier et de quantifier un risque pour la santé humaine. Elles sont généralement spécifiques d'un effet donné (reprotoxique, cancérogène), d'une voie d'exposition (orale, respiratoire), voire d'une catégorie de population (enfant, femme enceinte). Les valeurs toxicologiques de référence sont aussi dépendantes de la durée d'exposition, elles sont principalement élaborées pour des expositions sur la totalité de la durée de vie d'un individu. Cependant, il existe aussi des agences qui calculent des VTR pour des durées plus courtes ce qui correspond à une exposition dite aiguë (inférieure ou égale à 14 jours) ou bien dite subchronique (de 14 jours à un an).

La construction des VTR constitue une étape clé dans la démarche d'évaluation des risques sanitaires.

A côté du respect des conditions d'application d'une VTR, sa légitimité est une nécessité. Cette légitimité repose sur la qualité des études disponibles et retenues pour sa construction. L'analyse de ces études doit être rigoureuse, qu'on étudie une population animale ou humaine. Le respect de la conformité des études avec les bonnes pratiques épidémiologiques ou toxicologiques en vigueur est essentiel. Pour les études expérimentales, il est nécessaire d'avoir un protocole solide basé sur les bonnes pratiques de laboratoire. Les espèces animales utilisées doivent de plus présenter un profil biologique et un métabolisme en rapport le plus possible avec celui connu chez l'Homme. Si le métabolisme n'est pas déterminé, il convient d'utiliser des animaux dont l'espèce, la souche et le sexe sont les plus sensibles possibles.

En règle générale, il est convenu que les effets toxiques d'une molécule chez les animaux de laboratoire sont supposés se produire aussi chez l'homme dans des conditions appropriées. Les études animales sont la source principale des données toxicologiques à défaut de disposer d'études épidémiologiques pertinentes. Au cours de ces expérimentations, le recours à des doses élevées permet d'observer des signes manifestes de toxicité, assurant une meilleure appréciation de l'organe cible et d'un effet spécifique.

L'élaboration des VTR diffère en fonction des hypothèses formulées sur les mécanismes d'action considérés dans la survenue des effets toxiques. On distingue les effets à seuil et les effets sans seuil.

- Les **VTR à seuil de dose** correspondent à une estimation de la dose de substance à laquelle un individu peut théoriquement être exposé sans constat d'effet sanitaire néfaste. Ce sont principalement les effets non cancérogènes.

- Les **VTR sans seuil de dose** se définissent comme une augmentation de la probabilité, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu exposé lors de sa vie entière à une seule unité de dose d'une substance développe une pathologie⁽⁹⁾. Elles s'expriment sous la forme d'un Excès de Risque Unitaire (ERU). Ce sont pour l'essentiel les effets cancérogènes génotoxiques directs.

Ces VTR sont toutes déterminées sur la base de l'ensemble des connaissances disponibles au moment présent et sont donc sujettes à des modifications avec les avancées de la recherche. Elles sont utilisées dans le cadre des évaluations de risques sanitaires dans un contexte d'exposition donné et elles aident au choix des mesures de gestion des risques.

2. LA RELATION DOSE-EFFET, LA RELATION DOSE-REPONSE

L'exposition à une substance toxique peut produire des effets biochimiques, histologiques ou morphologiques, se traduisant par des altérations spécifiques d'un organe, d'un système, d'un processus biologique ou biochimique ou encore d'une fonction telle que la fonction de reproduction. Ces effets varient selon l'intensité, la voie, la fréquence et la durée de l'exposition mais aussi en fonction de l'espèce, du sexe, de l'âge et de l'état de santé des populations exposées. Ils peuvent être réversibles ou irréversibles, immédiats ou différés.

La variété et la sévérité des effets toxiques observés dans les populations augmentent généralement avec le niveau d'exposition : c'est la relation dose-effet en général utilisée pour les VTR dédiées aux effets non cancérogène. On la distingue clairement de la relation dose-réponse définie comme décrivant la relation entre la fréquence de survenue d'une pathologie dans une population et le niveau d'exposition à un toxique, plus particulièrement utilisée pour construire les VTR dédiées aux effets cancérogènes.

3. L'EFFET CRITIQUE

Les valeurs toxicologiques de référence doivent être considérées différemment en fonction des effets pris en compte pour la construction de la relation dose-effet. Lors d'une évaluation des risques on ne considère que les effets nocifs ou adverses. Ces effets sont tous les changements dans la morphologie, la physiologie, la croissance, le développement ou la durée de vie d'un organisme pouvant résulter d'une détérioration de la capacité fonctionnelle ou de la capacité à compenser un stress additionnel ou une augmentation de sensibilité. Toutefois, certains de ces effets peuvent être considérés comme physiologiques ou adaptatifs et sont donc exclus pour la construction, par exemple une diminution du poids corporel qui peut provenir d'une diminution de la consommation alimentaire induite par un comportement de stress chez les animaux de laboratoire. Il est bien évidemment nécessaire de toujours s'assurer que ces effets ne sont pas la manifestation d'une toxicité avant de les rejeter.

L'effet critique est le premier effet néfaste qui survient lorsque l'on accroît la dose, et c'est aussi un effet jugé pertinent chez l'Homme pour l'élaboration des VTR, par exemple pour le 1,3 dichloropropène (substance utilisée comme nématocide) ce sont les lésions à l'estomac qui ont été retenues comme effet critique. Notons que pour les effets à seuil on considère l'effet critique tandis que pour les effets sans seuil on étudie spécifiquement les cancers.

Il existe un cas particulier, les effets sur la reproduction et le développement embryofœtal même s'ils ne correspondent pas forcément à un effet critique. On veut quantifier les risques spécifiques à ces effets, qui sont considérés comme sévère dès lors qu'ils touchent la descendance. La construction d'une VTR spécifique est donc requise car la période de l'embryogenèse est critique pour le développement du fœtus et une seule exposition, même très courte, peut entraîner des conséquences irréversibles.

4. VTR DES EFFETS A SEUIL

Un effet à seuil est un effet qui survient au-delà d'une certaine dose administrée de produit. En dessous de cette dose, le risque est considéré comme nul. Comme on l'a dit précédemment, ce sont principalement les effets non cancérogènes. Au-delà du seuil, l'intensité de l'effet croît avec l'augmentation de la dose administrée. Dans ce cas, les VTR sont généralement construites sur la base de l'effet critique. Il peut être différent selon la voie d'exposition de l'organisme.

Pour une exposition par voie orale, les valeurs toxicologiques de référence sont exprimées en masse de substance par kilogramme de poids corporel et par jour (mg/kg/j). Ces valeurs sont définies comme étant l'estimation de la quantité de produit à laquelle un individu peut théoriquement être exposé (par ingestion) sans constat d'effet nuisible, sur une durée déterminée et sur la base de toutes les informations actuelles. On recense :

- les « **Reference Doses** » élaborées par l'US EPA
- les « **Minimal Risk Levels** » élaborées par l'Agence Américaine pour les Substances Toxiques et les Maladies (Agency for Toxic Substances and Disease Registry : ATSDR)
- les « **Acceptable Daily Intake (ADI)** » ou « **Dose Journalière Admissible (DJA)** », encore appelées « **Tolerable Daily Intake (TDI)** » ou « **Dose Journalière Tolérable (DJT)** », élaborées par l'OMS, ou Santé Canada.

Les ADI et les TDI n'ont pas la même origine mais aujourd'hui ces valeurs sont confondues. Les ADI ont été établies à l'origine pour les additifs alimentaires et les résidus de pesticides dans les aliments, ce qui justifie le terme « admissible ». Les TDI ont été établies pour les mêmes substances chimiques, pour les compartiments de l'environnement où leur présence est indésirable et aussi pour les autres substances chimiques, n'ayant pas de fonction de protection des aliments et des cultures.

5. VTR DES EFFETS SANS SEUIL

Un effet sans seuil se définit comme un effet qui apparait quelle que soit la dose reçue. La probabilité de survenue croît avec la dose, mais l'intensité de l'effet n'en dépend pas. L'hypothèse retenue est qu'une seule molécule de la substance toxique peut provoquer des changements dans une cellule et être à l'origine de l'effet observé.

Les différentes VTR rencontrées sont :

- Pour la voie orale : **l'Excès de Risque Unitaire** ou **l'Oral Slope Factor (SFO)** élaborés par l'US EPA
- Pour la voie respiratoire : **l>Inhalation Unit Risk (IUR)** élaboré par l'US EPA
- Et quelle que soit la voie d'exposition :
 - o **l'Excess Lifetime Cancer Risk (ELCR)** élaboré par l'Institut National de la Santé Publique et l'Environnement des Pays Bas (RIVM)
 - o **la Dose ou Concentration Tumorigène (TD₀₅ ou TC₀₅)** élaborée par Santé Canada.

L'ERU et le CR correspondent à la probabilité supplémentaire, par rapport à un sujet non exposé, qu'un individu contracte un cancer s'il est exposé pendant sa vie entière à une unité de dose de la substance cancérigène.

Cet indice est l'inverse d'une dose et s'exprime en $(\text{mg/kg/j})^{-1}$ ou $(\mu\text{g/kg/j})^{-1}$.

La TD₀₅ ou TC₀₅ est la dose ou la concentration totale qui induit une augmentation de 5% de l'incidence des tumeurs attribuables à l'exposition ou des décès dus à ces tumeurs.

C. METHODE DE CONSTRUCTION

Les relations dose-réponse ou dose-effet sont construites à partir des observations obtenues pour des niveaux ou doses d'exposition élevés. Il a donc été nécessaire de développer des procédures permettant l'extrapolation des fortes doses utilisées dans les expérimentations vers les faibles doses plus réalistes, mais où les effets n'ont pu être observés. Ceci a été fait pour des populations exposées à de faibles niveaux de substances.

Aujourd'hui encore, les méthodes diffèrent selon que l'on considère les effets à seuil de toxicité et ceux sans seuil de toxicité.

1. EFFETS TOXIQUES A SEUIL

a) SCHEMA GENERAL DE CONSTRUCTION

La démarche de construction de la VTR suit un schéma unique lorsque l'on suppose l'existence d'un seuil et cela quels que soient les effets mis en évidence :

- 1- Détermination de l'effet critique
- 2- Détermination d'une dose critique (NOAEL, LOAEL, BMD,...) à partir des données observées au cours d'études épidémiologiques chez l'Homme ou d'études toxicologiques chez l'animal
- 3- Détermination, si nécessaire d'une dose critique applicable à l'Homme à l'aide d'un ajustement allométrique. (Cet ajustement n'est clairement appliqué que pour la voie respiratoire).
- 4- Utilisation de facteurs d'incertitude pour obtenir un niveau d'exposition de sécurité acceptable pour l'Homme.

b) DETERMINATION DE L'EFFET CRITIQUE

Lorsqu'on considère les effets à seuil, le choix de l'effet critique est déterminant dans la construction d'une VTR car il permet de fixer l'indicateur de toxicité retenu pour l'étude et influence donc le niveau de la dose critique testée. Sa détermination nécessite un jugement toxicologique approfondi, afin de différencier les effets considérés comme nocifs et ceux considérés comme adaptatifs.

c) DETERMINATION DE LA DOSE CRITIQUE

L'objectif est de déterminer la dose critique qui servira de point de départ à l'extrapolation de la VTR dans le domaine des faibles doses.

i. DMSENO ou NOAEL

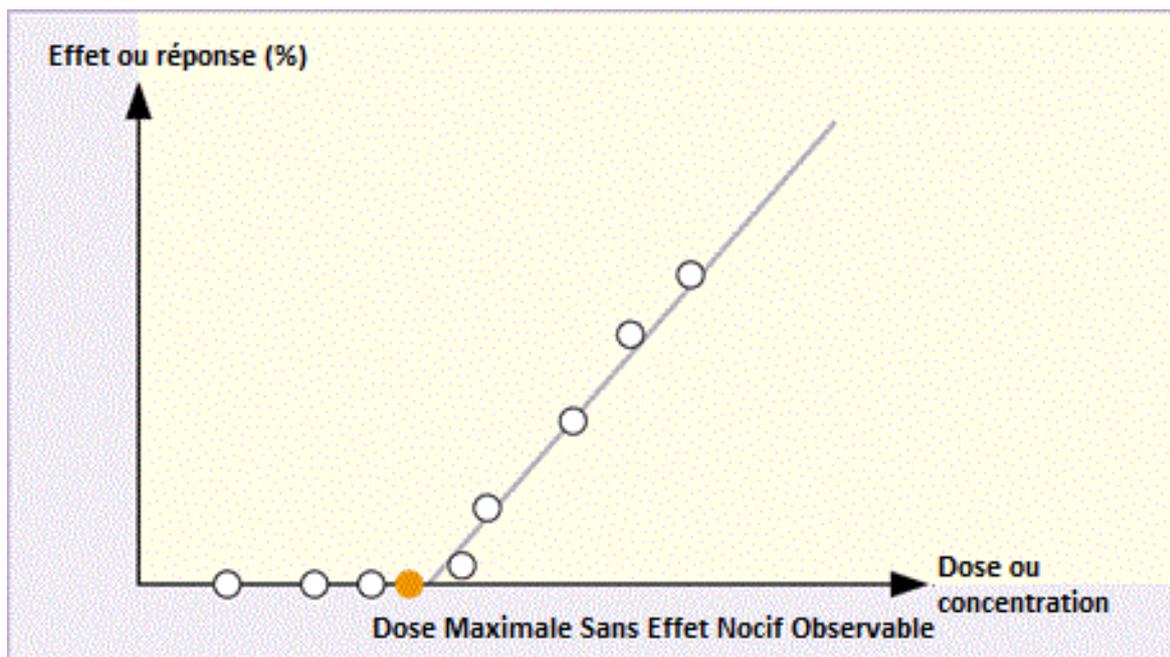
Pour presque tous les types d'effets toxiques (organospécifiques, neuro-comportementaux, immunologiques), on estime généralement qu'il existe une dose ou une concentration en dessous de laquelle aucun effet indésirable ne se produit : il existe un seuil de toxicité. L'objectif est alors de déterminer la dose ou la concentration en dessous de laquelle la probabilité de survenue de l'effet critique sera en théorie nulle : la dose maximale sans effet nocif observable (en anglais pour No Observed Adverse Effect Level).

Elle correspond plus précisément à la dose la plus élevée pour laquelle on n'observe pas d'augmentation statistiquement (ou biologiquement) significative en fréquence ou en sévérité d'un effet nocif, dans un groupe exposé à la substance par rapport à un groupe non exposé.

En pratique il s'agit de la dose maximale n'induisant aucun signe de toxicité dans l'espèce animale la plus sensible et la plus appropriée et en utilisant l'indicateur de toxicité le plus sensible par rapport à un groupe d'animaux non exposés. Mais en réalité, cette dose n'est pas nécessairement une dose sans aucun effet. L'objectif est de déterminer la plus haute dose qui peut être administrée expérimentalement aux animaux sans observer l'effet critique choisi, car l'emploi d'un nouvel indicateur de toxicité ou l'utilisation d'un protocole expérimental plus sensible (espèces animales différentes, plus grand nombre d'animaux...) pourraient révéler un seuil de toxicité encore plus faible.

Pour mieux comprendre, voici un graphique expliquant ce qu'est la DMSENO :

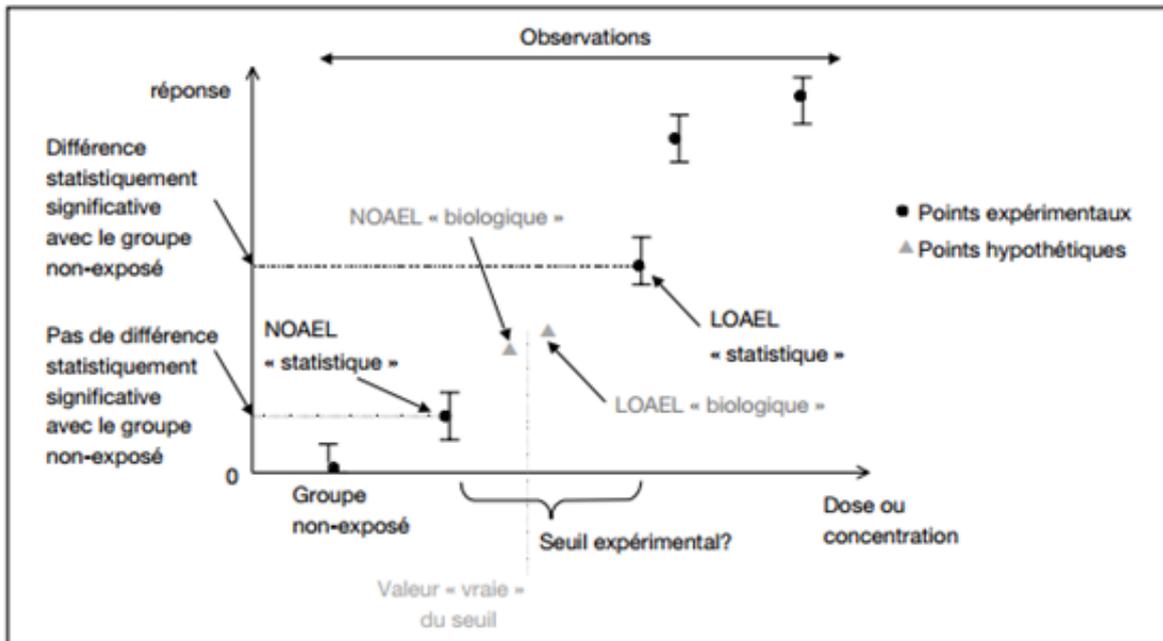
Figure n°1 : Graphique montrant la détermination de la DMSENO.



Les moyens mis en œuvre dans les études permettent rarement d'atteindre un niveau de détection assez faible pour déterminer la DMSENO ainsi on préfère utiliser la détermination statistique de cette dose.

Voyons à l'aide d'un graphique comment on détermine statistiquement la dose critique.

Figure n°2 : Graphique de la détermination de la dose critique de manière statistique



LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level
(Dose Minimale Pour un Effet Nocif Observable)

NOAEL: No Observed Adverse Effect Level
(Dose Maximale Sans Effet Nocif Observable)

Les tests statistiques ont pour but de comparer les groupes non exposés aux groupes exposés pour déterminer si les réponses observées dans les groupes non exposés sont significativement différentes de celles observées dans les groupes exposés.

ii. DMENO ou LOAEL

L'étude expérimentale ne permet pas toujours d'avoir accès à cette DMSENO. Il est alors proposé de déterminer la dose ou la concentration théoriquement la plus faible pour laquelle un effet indésirable est observé. C'est la dose minimale pour un effet nocif observable (DMENO ou LOAEL en anglais pour Lowest Observed Adverse Effect Level). Elle correspond à la plus faible dose de substance pour laquelle on constate une augmentation statistiquement (ou biologiquement) significative en fréquence ou en sévérité d'un effet nocif observé dans le groupe exposé par rapport au groupe non exposé.

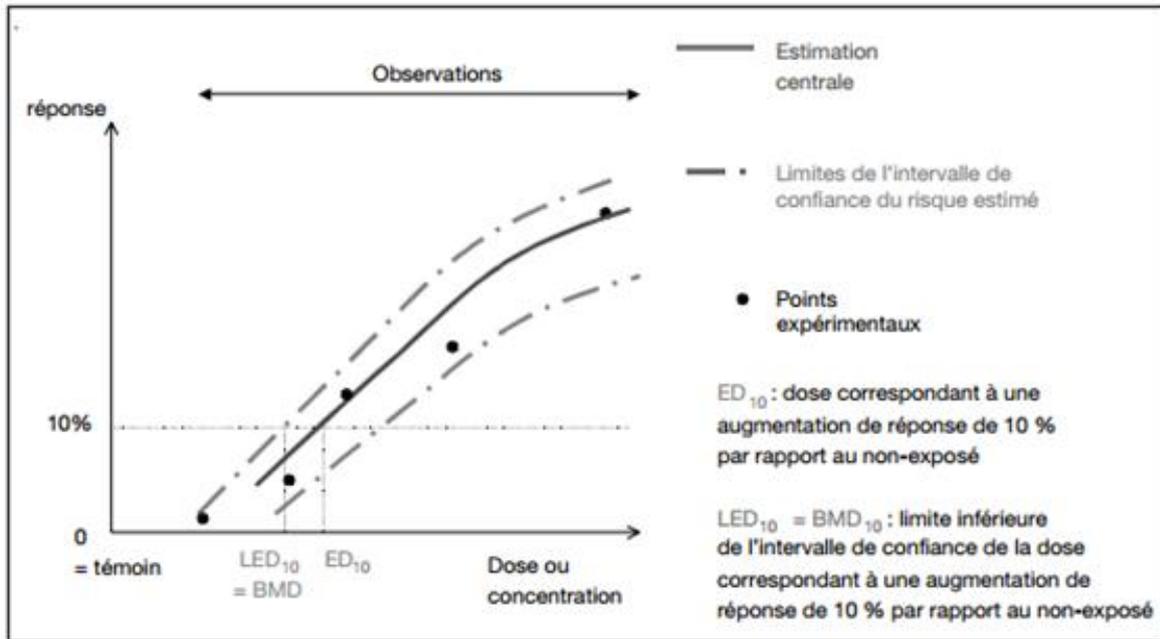
Les mêmes remarques théoriques que celles formulées pour la DMSENO sur la définition statistique peuvent être faites.

iii. BMD « BENCHMARK DOSE »

Une méthode alternative est de plus en plus préconisée car elle permet de s'affranchir de la variabilité inhérente aux expérimentations animales lors de l'utilisation de la DMSENO comme dose critique : c'est la Benchmark dose. L'objectif est de déterminer la dose produisant un effet critique avec une augmentation de la fréquence ou de la sévérité particulière, conventionnellement fixée à 1,5 ou 10%.

Pour expliquer comment on détermine la Benchmark dose, le graphique suivant est proposé :

Figure n°3 : Graphique de la détermination de la Benchmark dose



Le principe de cette méthode décrite par Crump en 1984 repose sur un ajustement statistique de la totalité des données d'observation. Elle n'est pas une méthode permettant l'extrapolation aux faibles doses mais seulement une méthode d'estimation de la dose critique.

Par définition, la réponse fixée pour déterminer une BMD est la réponse la plus basse pouvant être détectée expérimentalement, mais suffisante pour que la BMD soit relativement insensible aux choix du modèle statistique. Ce compromis permet d'utiliser les observations pour les niveaux de doses les plus faibles possibles.

d) FACTEURS D'INCERTITUDE

La formule de construction des VTR est la suivante :

$$\text{VTR} = \text{Dose critique} / [(\text{UF}) \times (\text{MF})]$$

Des facteurs d'incertitude sont appliqués pour tenir compte des différences lors de l'extrapolation des données provenant d'une étude expérimentale, le plus souvent conduite chez l'animal, à une situation d'exposition environnementale réelle chez l'Homme. En règle générale, ces facteurs tiennent compte des variabilités entre les espèces, entre les individus, et des incertitudes liées aux protocoles expérimentaux. On en distingue six :

$$\text{UF} = \text{UF}_H \times \text{UF}_A \times \text{UF}_S \times (\text{UF}_L \text{ ou } \text{UF}_B) \times \text{UF}_D$$

UF_H: prend en compte l'incertitude sur la variabilité interindividuelle, ce qui permet d'estimer la DMSENO dans une population sensible, lorsque seule la DMSENO de la population générale est définie. Il suppose qu'il existe des sous-groupes de populations humaines qui sont plus sensibles à la toxicité d'une substance que la population moyenne et que cette variabilité n'a pas été détectée dans les études en raison des échantillons de petite taille. En l'absence de donnée sur cette variabilité, on applique un facteur 10, valeur par défaut conservatrice. Si la DMSENO est disponible dans une population sensible connue, ou si les données toxicocinétiques ou toxicodynamiques sont connues, le facteur 10 peut être ajusté.

UF_A: prend en compte l'extrapolation interespèces, ce qui permet d'estimer la DMSENO dans la population humaine générale, à partir de données toxicologiques animales lorsque les études épidémiologiques chez l'Homme sont insuffisantes. Le facteur appliqué par défaut est 10.

UF_S: prend en compte l'incertitude liée à l'utilisation d'une DMSENO déterminée à partir d'études à moyen terme (environ 3 mois au lieu de la vie entière de l'animal) dans la construction de la VTR s'appliquant à la vie entière. Il suppose qu'un effet observé lors d'expositions subchroniques sera également observé pour des expositions chroniques à plus faibles doses. On utilise un facteur 10, ce n'est pas une valeur utilisée par défaut. Le jugement toxicologique sur la molécule étudiée et sur les effets pris en compte a une importance cruciale dans le choix de cette valeur.

UF_L : est utilisé lorsque seule la DMENO a été déterminée comme dose critique. Il prend en compte l'incertitude liée au fait que la DMENO observée correspond à une dose plus élevée que la dose sans effet qu'on veut estimer. On utilise généralement un facteur 10 choisi arbitrairement. Lorsque les données le permettent, il est préconisé d'appliquer un facteur 3.

UF_B : correspond à UF_L lorsque l'on utilise l'approche par la benchmark dose. Ce facteur est utilisé pour se rapprocher le plus possible d'une dose sans effet. Il n'est pas systématiquement utilisé.

UF_D : regroupe d'autres facteurs qui ne sont pas systématiquement utilisés et qui tiennent compte de la confiance que l'on peut accorder aux études toxicologiques ou aux effets considérés.

MF : c'est le « modifying factor » ou facteur modificatif. C'est un facteur utilisé par les experts qui jugent de la qualité des données et du niveau de confiance qu'ils peuvent attribuer à la construction de la VTR. Le facteur utilisé par défaut ou lorsque les données sont suffisantes et de bonne qualité est égal à 1.

La recherche sur la pertinence de l'utilisation de facteur d'incertitude a progressé de façon rapide pendant cette dernière décennie. L'augmentation des connaissances sur les variations des sensibilités inter et intra-espèces a entraîné des améliorations permettant d'incorporer des données plus scientifiques, évitant une utilisation trop empirique de ces facteurs.

2. EFFETS TOXIQUES SANS SEUIL

Actuellement, les effets mutagènes et cancérigènes génotoxiques composent cette catégorie. L'hypothèse majeure est qu'il n'y a pas de seuil de toxicité, autrement dit, quelle que soit l'intensité de l'exposition, une probabilité de survenue de la pathologie y est toujours associée.

Cette hypothèse repose sur le postulat suivant : la cancérogenèse est un processus à plusieurs étapes (initiation, promotion, progression...) et les agents cancérigènes peuvent agir à une, à plusieurs ou à toutes ces étapes. Dans le cas des cancérigènes initiateurs (agents mutagènes) il est convenu qu'un petit nombre d'événements moléculaires peut provoquer des changements dans une seule cellule et déclencher une prolifération incontrôlée.

Ces substances ne peuvent normalement pas être intégrées dans l'alimentation humaine ainsi nous ne nous attarderons pas sur les méthodes bien plus complexes de construction de ces VTR

a) SCHEMA GENERAL DE CONSTRUCTION

Classiquement, on distingue trois étapes pour construire une VTR pour les effets sans seuil. Les deux premières n'ont pas d'ordre prédéfini. Ce sont :

- 1- La détermination d'un équivalent de dose pour l'Homme
- 2- La modélisation des données expérimentales
- 3- L'extrapolation vers le domaine des faibles doses, associé au domaine des faibles risques.

Notons que certaines agences ou organismes qualifiés n'effectuent pas systématiquement toutes ces étapes.

Nous avons pu constater grâce à cette première partie que la mise en place de la sécurité sanitaire a permis la naissance des valeurs toxicologiques de référence. Au sein des industries alimentaires et pharmaceutiques ces valeurs vont permettre d'encadrer l'utilisation des substances ajoutées aux matières premières, les substances qui nous intéressent ici sont comme nous l'avons dit précédemment les additifs alimentaires et les excipients pharmaceutiques.

Dans la deuxième partie de cette thèse, nous allons nous intéresser aux additifs alimentaires dans leur ensemble : définition, réglementation, évaluation.

PARTIE 2 : LES ADDITIFS ALIMENTAIRES, DEFINITIONS, REGLEMENTATION, EVALUATION.

I. LES ADDITIFS ALIMENTAIRES :

À l'heure actuelle, l'usage des additifs alimentaires inquiète les consommateurs. Avec leurs caractéristiques modernes, les additifs alimentaires laissent penser qu'ils ne sont utilisés dans l'alimentation humaine que depuis très récemment. Pourtant, ils sont employés depuis des siècles. La conservation des aliments a commencé quand l'Homme a compris que pour mieux vivre, il devait protéger ses récoltes jusqu'aux récoltes suivantes. Ainsi il a appris à conserver sa viande et son poisson en les salant ou en les fumant.

Les Egyptiens ont utilisé des colorants et des arômes pour augmenter l'attrait de certains produits alimentaires. Les Romains avaient eux recours au salpêtre (nitrate de potassium), aux épices et aux colorants pour la conservation et l'amélioration de l'apparence de leurs aliments⁽¹⁰⁾. En ces temps-là, les additifs alimentaires étaient tous d'origine naturelle : minérale, végétale, ou encore animale.

Au cours des dernières décennies, les progrès scientifiques et les avancées technologiques dans le domaine de l'alimentation ont abouti à la découverte de nouvelles substances, souvent d'origine synthétique, qui peuvent remplir de nombreuses fonctions au sein des divers produits alimentaires. Ce sont ces nouvelles substances qui engendrent les doutes des consommateurs, principalement quant aux preuves de leur innocuité.

Dans cette deuxième partie nous allons parcourir tous les aspects traitant des additifs alimentaires. Dans un premier temps, nous allons définir selon les lois en vigueur ce qu'est un additif alimentaire ainsi que les différents types existants. Puis nous décrirons quelles sont les réglementations européennes qui régissent l'utilisation de ces additifs dans notre alimentation. Pour terminer, un grand chapitre sera dédié à l'explication détaillée des évaluations de sécurité réalisées sur les additifs alimentaires lors de leur demande de mise sur le marché.

A. DEFINITIONS

Tout d'abord, il est nécessaire de définir plusieurs termes importants pour comprendre les bases des réglementations qui régissent l'utilisation des additifs alimentaires au niveau européen, voir mondial.

1. ADDITIF ALIMENTAIRE

Un additif alimentaire est défini comme : « toute substance habituellement non consommée comme aliment en soi et non utilisée comme ingrédient caractéristique dans l'alimentation, possédant ou non une valeur nutritive, et dont l'adjonction intentionnelle aux denrées alimentaires, dans un but technologique, au stade de leur fabrication, transformation, préparation, traitement, conditionnement, transport ou entreposage a pour effet, ou peut raisonnablement être estimée avoir pour effet, qu'elle devient elle-même ou que ses dérivés deviennent, directement ou indirectement, un composant de ces denrées alimentaires »⁽¹¹⁾.

Cette définition signifie que les additifs alimentaires sont des substances qui ne sont normalement pas utilisées en tant qu'aliments, mais qui sont délibérément ajoutées aux denrées alimentaires à des fins technologiques : pour la conservation, ou la coloration par exemple. Ainsi en se basant sur cette définition, les substances utilisées pour donner un goût ou une odeur, ou utilisées dans un but nutritionnel comme un succédané du sel, une vitamine ou un minéral ne doivent pas être considérées comme des additifs alimentaires.

Les additifs alimentaires ne peuvent être autorisés et utilisés que s'ils répondent à des critères bien établis par la loi. L'utilisation de ces produits doit être sûre et doit seulement répondre à un besoin technologique. Le plus important est que cette utilisation n'induisse pas le consommateur en erreur, elle doit répondre à l'intérêt du consommateur avant tout. Pour exemple, les industriels ne doivent pas utiliser d'additifs alimentaires pour cacher la nature d'un produit, pour pallier au manque de fraîcheur ou de qualité des ingrédients.

Le règlement européen n°1333/2008 a été mis en place justement pour garantir un niveau élevé de protection des consommateurs et de la santé humaine, mais aussi pour des raisons économiques. Il a donc pour objectif d'assurer un fonctionnement efficace du marché intérieur. Il fixe des critères et des exigences harmonisés relatifs à l'évaluation et à l'autorisation des additifs alimentaires.

D'après ce règlement, ne sont pas considérés comme additifs alimentaires :

- Les (mono/di/oligo)saccharides et les denrées alimentaires contenant ces substances qui sont utilisées pour leurs propriétés édulcorantes.
- Les denrées alimentaires, séchées ou concentrées, y compris les arômes entrant dans la fabrication de denrées alimentaires composées, utilisées en raison de leurs propriétés aromatiques, sapides ou nutritives, tout en ayant un effet colorant secondaire.
- Les produits contenant de la pectine et obtenus à partir de résidus séchés de pommes ou de zestes d'agrumes ou de coings, ou de leur mélange, par l'action d'un acide dilué suivi d'une neutralisation partielle au moyen de sels de sodium ou de potassium.
- Les bases de gommes à mâcher.
- La dextrine blanche ou jaune, l'amidon torréfié ou dextrinisé, l'amidon modifié par traitement acide ou alcalin, l'amidon blanchi, l'amidon physiquement modifié et l'amidon traité au moyen d'enzymes amylolytiques.
- Le chlorure d'ammonium.

- Le plasma sanguin, la gélatine alimentaire, les hydrolysats de protéines et leurs sels, l'albumine du lait et le gluten.
- Les acides aminés et leurs sels autres que l'acide glutamique, la glycine, la cystéine et la cystine et leurs sels qui n'ont pas de fonction technologique.
- Les caséinates et la caséine.
- L'inuline.

2. AUXILIAIRE TECHNOLOGIQUE

Il faut bien différencier les additifs alimentaires des auxiliaires technologiques. Un auxiliaire technologique est défini comme toute substance :

- non consommée comme ingrédient alimentaire en soi,
- volontairement utilisée dans la transformation des matières premières, des denrées alimentaires ou de leurs ingrédients pour répondre à un certain objectif technologique pendant le traitement ou la transformation,
- et pouvant avoir pour résultat la présence non intentionnelle mais techniquement inévitable de résidus de cette substance ou de ses dérivés dans le produit fini, à condition que ces résidus ne présentent pas de risque sanitaire et n'aient pas d'effets technologiques sur le produit fini.

Ces substances ne sont donc pas régies par les règlements destinés aux additifs alimentaires. Cette exclusion s'applique également aux substances phytosanitaires, aux nutriments, aux substances destinées au traitement de l'eau, aux arômes et aux enzymes.

B. CATEGORIES FONCTIONNELLES

1. DEFINITION

Les additifs peuvent être classés en plusieurs catégories fonctionnelles. Le terme « catégorie fonctionnelle » se définit comme une catégorie qui se base sur la fonction technologique exercée par l'additif dans la denrée alimentaire. Le classement d'un additif alimentaire dans une catégorie fonctionnelle n'exclut pas son utilisation à plusieurs fins.

2. LES DIFFERENTES CATEGORIES

Voici une présentation des différentes catégories fonctionnelles d'additifs alimentaires utilisés dans les denrées alimentaires, toujours selon le règlement européen n°1333/2008.

a) LES EDULCORANTS

Les édulcorants sont des substances qui servent à donner une saveur sucrée aux denrées alimentaires ou qui sont utilisées dans les édulcorants de table, comme l'aspartam par exemple.

b) LES COLORANTS

Les colorants sont des substances qui ajoutent ou redonnent de la couleur à des denrées alimentaires. Il peut s'agir de constituants naturels de denrées alimentaires ou d'autres substances naturelles qui ne sont pas normalement consommés comme aliments en soi et qui ne sont pas habituellement utilisés comme ingrédients caractéristiques dans l'alimentation. Sont aussi considérés comme colorants les préparations obtenues à partir de denrées alimentaires et d'autres matières de base naturelles alimentaires par extraction physique et/ou chimique conduisant à une extraction sélective des pigments par rapport aux constituants nutritifs ou aromatiques.

c) LES CONSERVATEURS

Les conservateurs sont des substances qui prolongent la durée de conservation des denrées alimentaires en les protégeant des altérations dues aux micro-organismes et/ou qui les protègent contre la croissance de micro-organismes pathogènes.

d) LES ANTIOXYDANTS

Les antioxydants sont des substances qui prolongent la durée de conservation des denrées alimentaires en les protégeant des altérations provoquées par l'oxydation, telles que le rancissement des matières grasses et les modifications de la couleur.

e) LES SUPPORTS

Les supports sont des substances utilisées pour dissoudre, diluer, disperser, ou modifier physiquement de toute autre manière un additif ajouté à un aliment à des fins alimentaires ou physiologiques sans modifier sa fonction afin de faciliter son maniement, son application ou son utilisation.

f) LES ACIDIFIANTS / LES CORRECTEURS D'ACIDITE

Les acidifiants sont des substances qui augmentent l'acidité d'une denrée alimentaire et/ou lui donnent une saveur acidulée.

Les correcteurs d'acidité sont des substances qui modifient ou limitent l'acidité ou l'alcalinité d'une denrée alimentaire.

g) LES ANTI-AGGLOMERANTS

Les anti-agglomérants sont des substances qui limitent l'agglutination des particules.

h) LES ANTIMOUSSANTS / LES AGENTS MOUSSANTS

Les anti-moussants sont des substances qui empêchent ou limitent la formation de mousse.

Les agents moussant sont des substances qui permettent de réaliser la dispersion homogène d'une phase gazeuse dans une denrée alimentaire liquide ou solide.

i) LES AGENTS DE CHARGE

Les agents de charge sont des substances qui accroissent le volume d'une denrée alimentaire, sans pour autant en augmenter de manière significative sa valeur énergétique.

j) LES EMULSIFIANTS

Les émulsifiants sont des substances qui, ajoutées à une denrée alimentaire, permettent de réaliser ou de maintenir le mélange homogène de deux ou plusieurs phases non miscibles, telles que l'huile et l'eau.

k) LES SELS DE FONTE

Les sels de fonte sont des substances qui dispersent les protéines contenues dans le fromage, entraînant ainsi une répartition homogène des matières grasses et des autres composants.

l) LES AFFERMISSANTS

Les affermissants sont des substances qui permettent de rendre ou de garder les tissus des fruits et des légumes fermes ou croquants, ou qui, en interaction avec des gélifiants, forment ou raffermissent un gel.

m) LES EXHAUSTEURS DE GOUTS

Les exhausteurs de goûts sont des substances qui renforcent le goût et/ou l'odeur d'une denrée alimentaire.

n) LES GELIFIANTS

Les gélifiants sont des substances qui, ajoutées à une denrée alimentaire, lui confèrent de la consistance par la formation d'un gel.

o) LES AGENTS D'ENROBAGE

Les agents d'enrobage sont des substances qui, appliquées à la surface d'une denrée alimentaire, lui confèrent un aspect brillant ou constituent une couche protectrice.

p) LES HUMECTANTS

Les humectants sont des substances qui empêchent le dessèchement des denrées alimentaires en compensant les effets d'une faible humidité atmosphérique ou qui favorisent la dissolution d'une poudre en milieux aqueux.

q) LES GAZ D'EMBALLAGE / LES GAZ PROPULSEURS

Les gaz d'emballage sont des gaz autres que l'air, placés dans un contenant avant, pendant ou après l'introduction d'une denrée alimentaire dans ce contenant.

Les gaz propulseurs sont des gaz autres que l'air qui ont pour effet d'expulser une denrée alimentaire d'un contenant.

r) LES POUDRES A LEVER

Les poudres à lever sont des substances ou combinaisons de substances qui par libération de gaz, accroissent le volume d'une pâte.

s) LES SEQUESTRANTS

Les séquestrants sont des substances qui forment des complexes chimiques avec les ions métalliques.

t) LES STABILISANTS

Les stabilisants sont des substances qui, ajoutées à une denrée alimentaire, permettent de maintenir son état physicochimique. Les stabilisants comprennent les substances qui permettent de maintenir la dispersion homogène de deux ou plusieurs substances non miscibles dans une denrée alimentaire, les substances qui stabilisent, conservent ou intensifient la couleur d'une denrée alimentaire, ainsi que les substances qui augmentent la capacité de liaison des denrées alimentaires, y compris la réticulation entre protéines permettant la liaison de morceaux d'aliments dans les aliments reconstitués.

u) LES EPAISSISSANTS

Les épaississants sont des substances qui, ajoutées à une denrée alimentaire, en augmentent la viscosité.

v) LES AMIDONS MODIFIES

Les amidons modifiés sont des substances obtenues au moyen d'un ou plusieurs traitements chimiques d'amidons alimentaires pouvant avoir été soumis à un traitement physique ou enzymatique, et pouvant être fluidifiés par traitement acide ou alcalin ou blanchis.

3. NECESSITE DES ADDITIFS ALIMENTAIRES

Tous les produits alimentaires sont soumis à des conditions environnementales changeantes qui tendent à altérer leurs qualités. Différentes modifications telles que les changements de température, l'oxydation et l'exposition bactérienne, peuvent transformer la composition originale des produits. Les additifs alimentaires jouent donc un rôle clé dans le maintien de la qualité et des caractéristiques de l'aliment. Jamais auparavant les gammes de choix d'aliments n'ont été si larges, que ce soit dans les supermarchés, dans les magasins spécialisés ou dans les restaurants. Ainsi de nos jours, les additifs alimentaires sont les fondements de l'approvisionnement alimentaire mondial.

Alors même que le nombre de salariés dans le secteur primaire est de plus en plus restreint, les consommateurs exigent encore plus de choix et de facilité d'utilisation, parallèlement à des normes de sécurité et de salubrité plus élevées, le tout à des prix accessibles. Pour les industriels, le fait de répondre à cette demande n'est réalisable que grâce à par l'utilisation de technologies modernes qui supposent l'emploi d'une grande variété d'additifs alimentaires. Ces additifs alimentaires sont strictement réglementés. Parmi les critères généraux d'utilisation ils doivent s'avérer utiles, efficaces, sûrs et ne doivent pas induire le consommateur en erreur.

II. LES ADDITIFS ALIMENTAIRES : REGLEMENTATION EUROPEENNE

La France étant membre de l'Union Européenne, l'utilisation d'additifs alimentaires au sein de l'alimentation française est soumise à la réglementation alimentaire européenne. Dans ce chapitre nous allons étudier la réglementation dédiée à l'utilisation de ces additifs alimentaires. Nous verrons la définition de la Liste Communautaire des Additifs Alimentaires Autorisés puis dans un second temps nous nous intéresserons à la procédure de demande de modification de cette même liste.

A. LISTE COMMUNAUTAIRE DES ADDITIFS ALIMENTAIRES AUTORISES

C'est après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, que les additifs alimentaires figurent sur la liste communautaire établie, tenue et publiée par la Commission Européenne. Ils pourront donc être utilisés dans les denrées alimentaires françaises. Cette liste est publiée au journal officiel de l'Union Européenne, elle est mise à jour régulièrement. Par mise à jour on entend :

- l'ajout d'une substance,
- le retrait d'une substance,
- l'ajout, la suppression ou la modification des conditions, spécifications ou restrictions qui sont liées à la présence d'une substance sur la liste communautaire.

1. CONDITIONS GENERALES

Un additif alimentaire ne peut figurer dans la Liste Communautaire que s'il remplit les conditions suivantes :

- Selon les preuves scientifiques disponibles, il ne pose aucun problème de sécurité pour la santé du consommateur aux doses proposées.
- Le besoin technologique est suffisant et ne peut être satisfait par d'autres méthodes économiquement et technologiquement utilisables.
- Son utilisation n'induit pas le consommateur en erreur.

De plus, un additif alimentaire doit présenter des avantages ou des intérêts pour le consommateur et doit servir un ou plusieurs des objectifs suivants :

- conserver la qualité nutritive des denrées alimentaires,
- fournir les ingrédients ou constituants nécessaires à la fabrication des denrées alimentaires destinées à des groupes de consommateurs ayant des besoins nutritionnels particuliers, pour les personnes allergiques par exemple,
- accroître la capacité de conservation ou la stabilité d'une denrée alimentaire ou améliorer ses propriétés organoleptiques, à condition de ne pas altérer la nature, la consistance ou la qualité de cette denrée d'une manière susceptible d'induire le consommateur en erreur,

- aider à la fabrication, à la transformation, à la préparation, au traitement, à l'emballage, au transport ou à l'entreposage des denrées alimentaires, à condition que l'additif ne soit pas utilisé pour masquer les effets de l'emploi de matières premières défectueuses ou de méthodes inappropriées, y compris des pratiques ou techniques non hygiéniques, au cours d'une de ces opérations.

2. CONDITIONS SPECIFIQUES

En plus des conditions générales, il existe pour certains types d'additifs alimentaires des conditions spécifiques pour être inscrits sur la liste communautaire.

a) AUX EDULCORANTS

Un additif ne peut être inscrit sur la liste communautaire dans la catégorie fonctionnelle des édulcorants que s'il sert un ou plusieurs des objectifs suivants :

- remplacement des sucres pour la fabrication de denrées alimentaires à valeur énergétique réduite, de denrées alimentaires non cariogènes ou de denrées alimentaires sans sucres ajoutés,
- remplacement des sucres dans les cas où cela permet d'augmenter la durée de conservation des denrées alimentaires,
- fabrication de denrées alimentaires destinées à une alimentation particulière.

b) AUX COLORANTS

Un additif ne peut être inscrit sur la liste communautaire dans la catégorie fonctionnelle des colorants que si, il sert un ou plusieurs des objectifs suivants :

- rétablissement de l'aspect initial des denrées alimentaires dont la couleur a été altérée par la transformation, le stockage, l'emballage et la distribution et dont l'attrait visuel se trouve ainsi diminué,
- amélioration de l'attractivité visuelle de denrées alimentaires,
- coloration de denrées alimentaires normalement incolores.

c) AUX DENREES ALIMENTAIRES TRADITIONNELLES

Les Etats membres peuvent continuer d'interdire l'utilisation de certaines catégories d'additifs alimentaires dans les denrées alimentaires traditionnelles qui sont fabriquées sur leur territoire.

Pour exemple, en France, l'interdiction d'utilisation de toutes les catégories d'additifs alimentaires est maintenue pour : le pain de tradition française, les conserves de truffe de tradition française, les conserves d'escargots de tradition française et le confit d'oie et de canard de tradition française.

d) AUX DENREES ALIMENTAIRES NON TRANSFORMEES

L'utilisation d'additifs alimentaires dans les denrées alimentaires non transformées est prohibée, sauf si elle est spécifiquement prévue par le règlement.

e) AUX DENREES ALIMENTAIRES POUR LES NOURRISSONS

L'utilisation d'additifs alimentaires est prohibée dans les aliments destinés aux nourrissons et aux enfants en bas âge visés par la directive 89/398/CEE.

3. MENTIONS OBLIGATOIRES

a) SUR LA LISTE COMMUNAUTAIRE

Pour toute entrée d'un nouvel additif alimentaire sur la Liste Communautaire, il est impératif de mentionner :

- le nom de l'additif alimentaire et son numéro E,
- les denrées alimentaires auxquelles il peut être ajouté,
- les conditions dans lesquelles il peut être utilisé,
- les restrictions applicables à sa vente directe au consommateur final si elles existent.

Le numéro E renvoie à la catégorie fonctionnelle de l'additif :

- E100 à E180 ce sont les colorants,
- E200 à E285 ce sont les conservateurs,
- E300 à E321 ce sont les antioxydants,
- E325 à E380 ce sont les acidifiants et les correcteurs d'acidité,
- E400 à E495 ce sont les agents de texture (épaississants, stabilisants, émulsifiants, gélifiants, texturants),
- E500 à E585 ce sont les additifs ayant des rôles variés que l'on ne peut pas classer dans les autres catégories,
- E620 à E650 ce sont les exhausteurs de goût,
- E900 à E914 ce sont les agents d'enrobage,
- E938 à E949 ce sont les gaz d'emballage et les gaz propulseurs,
- E950 à 968 ce sont les édulcorants,
- E1100 à E1105 ce sont les enzymes alimentaires,
- E1404 à E1451 ce sont les amidons modifiés.

b) SUR LES ETIQUETTES.

Concernant l'étiquetage des additifs alimentaires destinés directement à la vente au consommateur final, la réglementation européenne prévoit des mentions obligatoires. Doivent être apposés sur l'emballage :

- le nom et le numéro E établis pour chaque additif alimentaire ou une dénomination de vente comprenant le nom et/ou le numéro E de chaque additif,
- soit la mention « pour denrées alimentaires », soit la mention « pour denrées alimentaires, utilisation limitée », soit une indication plus précise de l'usage alimentaire auquel l'additif est destiné.

Pour les édulcorants, il existe des mentions caractéristiques :

- la dénomination de vente des édulcorants de table doit comporter la mention « édulcorant de table à base de... », complétée par le nom de la substance édulcorante entrant dans leur composition,
- pour les édulcorants contenant des polyols la mention : « Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs »,
- pour les édulcorants contenant de l'aspartame - acésulfame K : « Contient une source de phénylalanine ».

4. QUANTITES D'ADDITIFS UTILISEES

Les conditions d'utilisation des additifs alimentaires concernant la quantité d'additif utilisable dans les denrées alimentaires se base sur les règles suivantes :

- La quantité utilisée doit être limitée à la dose minimale nécessaire pour atteindre l'effet désiré
- Les quantités mentionnées tiennent compte :
 - o de la consommation journalière admissible ou d'une évaluation réputée équivalente établie pour l'additif alimentaire et de l'apport quotidien probable de cet additif, toutes sources confondues,
 - o lorsque l'additif alimentaire doit être employé dans des denrées consommées par des groupes spéciaux de consommateurs, de la consommation journalière admissible pour ces consommateurs.

S'il y a lieu, aucune limite numérique maximale n'est fixée pour un additif alimentaire. L'additif est alors employé conformément au principe « *quantum satis* »⁴.

Les quantités maximales d'additifs alimentaires s'appliquent aux denrées alimentaires telles qu'elles sont commercialisées, sauf indication contraire. Par dérogation à ce principe, pour les denrées alimentaires séchées et ou concentrées qui doivent être reconstituées, les niveaux maxima s'appliquent aux denrées alimentaires reconstituées conformément aux instructions figurant sur l'étiquette, compte tenu du facteur de dilution minimum.

De nos jours, assurer la transparence en matière de production et de traitement des aliments est tout à fait crucial pour le maintien de la confiance des consommateurs. Dans ce cadre, il apparaît opportun d'établir une procédure communautaire uniforme d'évaluation et d'autorisation des additifs alimentaires qui soit efficace, limitée dans le temps et transparente.

⁴ On entend par « *quantum satis* » qu'aucune limite numérique maximale n'est fixée et que les substances sont employées conformément aux BPF, en quantité n'excédant pas ce qui est nécessaire pour obtenir l'effet désiré et pour autant que le consommateur ne soit pas induit en erreur.

B. PROCEDURE UNIFORME

Dans ce chapitre, nous allons détailler la procédure communautaire uniforme d'évaluation et d'autorisation des additifs alimentaires.

1. DEFINITION/CHAMP D'APPLICATION

L'autorisation de mise sur le marché des additifs alimentaires doit être précédée d'une évaluation scientifique indépendante, des risques qu'ils présentent pour la santé humaine. Cette évaluation doit être effectuée sous la responsabilité d'une autorité indépendante, telle que l'EFSA, à partir du dossier constitué par le demandeur et doit être suivie d'une décision de gestion des risques prise par la Commission Européenne.

Le règlement (CE) N°1331/2008 du Parlement Européen établissant une procédure d'autorisation uniforme pour les additifs, complète le cadre réglementaire d'autorisation des substances par la fixation des différentes étapes de la procédure, des délais y afférents, du rôle des acteurs impliqués et des principes applicables.

Dans certains cas, l'évaluation scientifique des risques ne peut à elle seule fournir toutes les informations sur lesquelles une décision de gestion des risques doit se fonder. D'autres facteurs légitimes pertinents peuvent être pris en considération, notamment des facteurs sociétaux, économiques, traditionnels, éthiques et environnementaux, ainsi que la faisabilité des contrôles.

La procédure uniforme d'autorisation des additifs doit répondre aux exigences de transparence et d'information du public tout en garantissant le droit du demandeur à préserver la confidentialité de certaines informations, ceci dans le but de protéger la position concurrentielle de ce même demandeur. Toutefois, les informations relatives à la sécurité d'une substance, et notamment, mais pas exclusivement, les études toxicologiques, d'autres études sur la sécurité et les données brutes en soi, ne devraient en aucune circonstance avoir un caractère confidentiel.

La procédure uniforme que nous étudions détermine les modalités régissant la mise à jour de la liste communautaire.

2. MODALITES PROCEDURALES

a) ETAPES PRINCIPALES

1. La procédure peut être entamée soit à l'initiative de la Commission, soit à la suite d'une demande. La demande peut être introduite par un Etat membre ou par une partie intéressée. Elle est adressée à la Commission.
2. La Commission recueille l'avis de l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
3. La procédure uniforme s'achève avec l'adoption par la commission d'un règlement procédant à la mise à jour de la liste communautaire
4. La Commission peut mettre fin à la procédure uniforme et renoncer à procéder à la mise à jour envisagée, à tout stade de la procédure, si elle juge qu'une telle mise à jour n'est pas justifiée. Elle tient compte le cas échéant de l'avis de l'EFSA, des vues des Etats membres, de toute disposition pertinente de la législation communautaire et de tout autre facteur légitime pertinent pour la question examinée. Dans ce cas, la Commission informe directement le demandeur et les Etats membres en indiquant les motifs pour lesquels elle juge qu'une mise à jour n'est pas justifiée.

b) DECLENCHEMENT DE LA PROCEDURE

Lorsqu'elle est saisie d'une demande ayant pour objet une mise à jour de la liste communautaire, la Commission :

- accuse réception par écrit au demandeur dans les quatorze jours ouvrables qui suivent la réception de la demande,
- s'il y a lieu, communique dans les meilleurs délais la demande à l'Autorité et la saisit d'une demande d'avis,
- la demande est rendue accessible aux Etats membres par la commission.

Lorsqu'elle entame la procédure de sa propre initiative, la Commission en informe les Etats membres et, s'il y a lieu, saisit l'Autorité d'une demande d'avis.

c) MODALITES D'APPLICATION

Conformément à la procédure de réglementation dans un délai maximal de vingt-quatre mois, la Commission adopte les mesures d'application du présent règlement, qui concerne notamment :

- le contenu, l'établissement et la présentation de la demande,
- les modalités de contrôle de la validité de la demande,
- La nature des informations devant figurer sur l'avis de l'Autorité.

En vue de l'adoption des mesures d'application, la Commission consulte l'Autorité qui lui présente, dans un délai de six mois suivant la date de l'entrée en vigueur de chaque législation alimentaire sectorielle, une proposition relative aux données nécessaires à l'évaluation des risques et des substances concernées.

d) PIECES SUPPLEMENTAIRES

Dans les cas dûment justifiés où l'Autorité sollicite des informations complémentaires au demandeur, le délai peut être prolongé. L'Autorité fixe un délai dans lequel ces informations peuvent être fournies, après consultation du demandeur, et informe la Commission du délai supplémentaire nécessaire. Si la Commission n'y fait pas objection dans les huit jours ouvrables suivant l'information faite par l'Autorité, le délai est automatiquement augmenté. La Commission informe les Etats membres de la prolongation du délai.

Si les informations complémentaires ne sont pas transmises à l'Autorité dans le délai supplémentaire, celle-ci finalise son avis sur la base des informations déjà fournies.

Lorsque le demandeur soumet des informations complémentaires de sa propre initiative, il les transmet à l'Autorité et à la Commission. Dans ce cas, l'Autorité rend son avis dans le délai initial.

e) AVIS

L'Autorité rend son avis dans un délai de neuf mois suivant la réception d'une demande valide. Elle transmet son avis à la Commission et aux Etats membres et, s'il y a lieu, au demandeur.

f) TRANSPARENCE ET CONFIDENTIALITE

L'Autorité assure la transparence de ses activités. Elle rend notamment publics ses avis sans tarder. En outre, elle rend publiques les demandes d'avis ainsi que les prolongations de délais.

Parmi les informations communiquées par le demandeur, certaines peuvent faire l'objet d'un traitement confidentiel. Ce sont celles dont la divulgation pourrait nuire sensiblement à sa position concurrentielle.

Ne sont en aucunes circonstances considérées comme confidentielles les informations suivantes :

- le nom et l'adresse du demandeur,
- le nom et une description précise de la substance,
- la justification de l'utilisation de la substance dans ou sur des denrées alimentaires ou des catégories de denrées alimentaires spécifiques,
- les informations ayant un intérêt pour l'évaluation de la sécurité de la substance,
- s'il y a lieu, la ou les méthodes d'analyse.

Le demandeur indique parmi les informations communiquées celles qu'il souhaite voir traiter de façon confidentielle. Dans de tels cas, une justification vérifiable doit être apportée. Après avoir consulté le demandeur, la Commission détermine quelles sont les informations qui peuvent rester confidentielles et elle en informe le demandeur et les Etats membres.

Au cours de ce chapitre nous avons pu nous rendre compte des règlements en vigueur qui encadrent l'utilisation des additifs alimentaires sur le marché européen. Dans cette thèse, la partie qui nous intéresse le plus concerne l'évaluation de sécurité des additifs alimentaires. Nous allons l'étudier dans le chapitre suivant.

III. LES ADDITIFS ALIMENTAIRES : ÉVALUATION ET DETERMINATION DES DJA

Comme nous l'avons vu précédemment, pour pouvoir être inscrit sur la Liste communautaire les additifs alimentaires sont soumis à une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), émise par un industriel et étudiée par l'EFSA. C'est pour protéger la santé humaine que l'utilisation des additifs alimentaires dans les denrées destinées à l'alimentation humaine est soumise à une évaluation de leur innocuité et à une estimation des doses maximales utilisables, avant leur mise sur le marché. L'EFSA est l'autorité responsable de ces évaluations et estimations.

Dans ce chapitre, nous allons définir en premier lieu ce qu'est l'EFSA : présentation, objectifs. Puis nous étudierons plus en détail ses différents travaux : le guide d'orientation pour la réalisation d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché, son rôle dans la détermination des doses journalières acceptables et dans la réévaluation des additifs alimentaires déjà autorisés.

A. EFSA : AUTORITE EUROPEENNE DE SECURITE DES ALIMENTS⁽¹²⁾

1. PRESENTATION

L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments est une composante essentielle de l'Union Européenne (UE) en ce qui concerne l'évaluation des risques relatifs à la sécurité des aliments destinés à l'alimentation humaine. Elle fournit, en étroite collaboration avec les autorités nationales et en consultation ouverte avec les parties prenantes, des avis scientifiques indépendants ainsi qu'une communication claire sur les risques existants et émergents.

L'EFSA est une agence européenne indépendante financée par le budget de l'Union Européenne qui fonctionne séparément de la Commission Européenne, du Parlement Européen et des États membres de l'UE.

Elle a été créée en janvier 2002 à la suite des différentes crises sur la sécurité alimentaire dont on a parlé dans la première partie de cette thèse. C'est une source indépendante de conseils scientifiques et de communication dans le domaine des risques liés à la chaîne alimentaire. La création de l'EFSA s'inscrit dans le cadre d'un programme global conçu pour améliorer la sécurité des aliments dans l'UE, garantir un niveau élevé de protection des consommateurs, restaurer et maintenir la confiance vis-à-vis de l'approvisionnement alimentaire de l'UE.

Comme on l'a vu précédemment, le système européen de sécurité des aliments est conçu de manière à séparer l'évaluation des risques de la gestion des risques. Son rôle consiste donc seulement à évaluer les risques. L'EFSA émet des avis, des conseils scientifiques afin d'apporter des bases solides aux politiques et à la législation européennes pour permettre d'aider la Commission Européenne, le Parlement Européen et les États membres de l'UE à arrêter des décisions efficaces et opportunes en matière de gestion des risques.

L'EFSA aspire à être reconnue au niveau international en tant qu'organisme européen de référence pour l'évaluation des risques. Les conseils scientifiques indépendants de l'EFSA viennent consolider le système européen de sécurité des aliments. Ce système permet aux consommateurs européens d'être parmi les mieux protégés et les mieux informés au monde quant aux risques associés à la chaîne alimentaire.

2. OBJECTIFS DE L'EFSA

L'EFSA possède trois objectifs majeurs.

Tout d'abord, l'EFSA effectue les travaux d'évaluation des risques⁵ pour les substances destinées à l'alimentation. Ces travaux contribuent à améliorer la sécurité alimentaire en Europe et à restaurer la confiance du public vis-à-vis des autorités sanitaires.

L'EFSA joue également un rôle déterminant dans la collecte et l'analyse des données scientifiques et veille à ce que les évaluations européennes des risques soient étayées par des informations scientifiques exhaustives. Pour ce faire, elle coopère avec les États membres pour recueillir les données à l'échelon européen, les mettre en commun et les analyser, ainsi que pour lancer des consultations publiques et des appels visant à obtenir des données auprès de sources externes.

Le troisième aspect fondamental de la mission de l'EFSA est de communiquer sur les risques touchant à la chaîne alimentaire. Ainsi ont été créés les conseils scientifiques de l'EFSA.

3. TRAVAUX DE L'EFSA

a) DOCUMENT D'ORIENTATION CONCERNANT L'AMM DES ADDITIFS ALIMENTAIRES.

Conformément au règlement CE 1331/2008, en juillet 2009, le Groupe Scientifique sur les Additifs Alimentaires et les Sources de Nutriments (ANS) a adopté une déclaration spécifiant le type de données que l'industrie est tenue de fournir pour permettre l'évaluation de la sécurité des additifs alimentaires. En juin 2012, ce même groupe a adopté un nouveau document d'orientation relatif à la soumission des dossiers d'évaluation des additifs alimentaires, reflétant les développements scientifiques et les principes d'évaluation des risques les plus récents dans ce domaine.

Nous allons étudier ce document dans la seconde partie de ce chapitre.

⁵ L'évaluation des risques est une discipline de sciences appliquées qui consiste à examiner les données et les études scientifiques afin d'évaluer les risques associés à certains dangers.

b) ELABORATION DES DOSES JOURNALIERES ACCEPTABLES

Dans le cadre de l'évaluation des risques associés aux additifs alimentaires, l'EFSA établit, lorsque cela est possible (c'est à dire lorsque les informations disponibles sont suffisantes), une dose journalière acceptable pour chaque substance. La DJA est la quantité d'une substance qu'un individu peut consommer quotidiennement pendant toute la durée d'une vie sans risque appréciable pour la santé. Les DJA sont habituellement exprimées en milligrammes par kilogramme de poids corporel par jour (mg/kg/jour). La DJA peut s'appliquer à un additif spécifique ou à un groupe d'additifs présentant des propriétés similaires. Lorsqu'elle réévalue des additifs précédemment autorisés, l'EFSA peut soit confirmer soit modifier une DJA existante, à la suite d'un examen de tous les éléments probants disponibles.

c) REEVALUATION DES ADDITIFS ALIMENTAIRES DEJA AUTORISES

Les additifs alimentaires doivent nécessairement être maintenus sous observation permanente et doivent être réévalués chaque fois que cela est nécessaire.

L'EFSA procède actuellement à la réévaluation de tous les additifs alimentaires autorisés dans l'Union Européenne avant le 20 janvier 2009. De plus, elle répond aux demandes de la Commission Européenne pour réexaminer certains additifs alimentaires, au vu de nouvelles informations scientifiques et/ou de nouvelles conditions d'utilisation.

La procédure de réévaluation d'un additif alimentaire⁽¹³⁾ autorisé par l'EFSA consiste à:

- 1- Examiner l'avis initial et les documents de travail du Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine (CSAH) ou de l'EFSA;
- 2- Examiner le dossier initial, s'il est disponible;
- 3- Examiner les données communiquées par l'exploitant ou les exploitants intéressés et/ou par toute autre partie intéressée;
- 4- Examiner toutes les données mises à disposition par la Commission et les États membres;
- 5- Répertorier les documents pertinents publiés depuis la dernière évaluation de chaque additif alimentaire concerné.

Suite à cette réévaluation, un nouveau dossier de demande d'AMM doit être établi.

Désormais nous allons nous intéresser à ce que contient le dossier de demande d'AMM d'un additif alimentaire, édité par l'EFSA. Cette partie est volontairement très détaillée pour nous permettre de bien appréhender la démarche effectuée par les industriels lors de cette demande d'AMM.

B. DOSSIER D'ORIENTATION DE DEMANDE D'AMM D'UN ADDITIF ALIMENTAIRE⁽¹⁴⁾

Le Groupe Scientifique sur les Additifs Alimentaires et les Sources de Nutriment ajoutés aux Aliments a été créé à la demande de l'EFSA afin de développer un guide sur les données scientifiques requises pour soumettre un dossier d'évaluation pour la mise sur le marché d'un additif alimentaire, et ainsi refléter la pensée actuelle en matière d'évaluation des risques.

Le document d'orientation, que nous allons étudier dans ce chapitre, fait référence à la demande d'autorisation d'un nouvel additif alimentaire ou à la prolongation d'un additif qui est déjà autorisé au sein de l'UE. Ce guide est structuré en quatre parties :

- La chimie et les spécifications.
- Les autorisations et les évaluations existantes.
- Les utilisations proposées et l'estimation de l'exposition.
- Les études toxicologiques.

Il décrit les données scientifiques nécessaires à l'évaluation d'un additif alimentaire qui permettent d'être certain de son innocuité aux utilisations proposées. Ces données scientifiques doivent être obtenues en utilisant la méthode d'évaluation des risques étudiés dans la première partie de cette thèse .

1. LA CHIMIE ET LES SPECIFICATIONS

Ce chapitre permet l'identification des additifs alimentaires ainsi que des dangers potentiels dus à leur fabrication (par exemple les impuretés, les résidus). Par l'intermédiaire d'un cahier des charges, il permet aussi de définir les substances testées.

La chimie et les spécifications d'une substance, en terme de structure chimique et de propriétés physicochimiques, sont des informations indispensables pour l'évaluation des risques.

Pour les mélanges simples, une caractérisation chimique adéquate doit être réalisée. Cependant, pour les mélanges complexes il n'est pas toujours possible de caractériser leur composition entièrement. Dans ce cas il est nécessaire de fournir le plus d'informations possible pour comprendre dans quelle mesure le changement de la composition est contrôlé durant la fabrication.

a) IDENTITE DE LA SUBSTANCE

Les informations requises pour permettre l'identité de la substance sont exposées ci-dessous :

i. POUR UNE SUBSTANCE SEULE

Sont nécessaires :

- Le nom du produit chimique, conformément aux règles de la nomenclature de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (IUPAC). Cette nomenclature est le système utilisé pour nommer les composés chimiques mais aussi pour décrire la science de la chimie en général,
- Les numéros d'identification :
 - o Le numéro CAS (s'il a été attribué), est son numéro d'enregistrement unique auprès de la banque de données Chemical Abstracts Service (CAS), une division de l'American Chemical Society (ACS). L'ACS assigne ces numéros à chaque produit chimique qui a été décrit dans la documentation.
 - o Le numéro E (le cas échéant), les numéros E sont des codes numériques attribués aux additifs alimentaires qui ont été évalués pour une utilisation au sein de l'UE.
 - o Le numéro EINECS, permet d'identifier une substance chimique répertoriée dans l'Inventaire Européen des Substances chimiques Commerciales Existantes.
 - o Toutes autres identifications numériques nécessaires
- Les synonymes, les noms commerciaux, les abréviations,
- Les formules moléculaires et structurelles,
- Le poids moléculaire (g/mol) ou le poids atomique (pour les éléments),
- Les données spectroscopiques telles que la résonance magnétique nucléaire ou la spectrométrie de masse ou toutes autres données jugées nécessaires,
- La description des propriétés physiques et chimiques : aspect, point de fusion, point d'ébullition, densité, stéréochimie,
- La solubilité dans l'eau et dans les solvants communs,
- L'influence du pH sur la solubilité, l'ionisation constante,
- Le coefficient de partition Octanol/Eau⁶, il nous permet d'estimer la tendance d'un polluant à se solubiliser et s'accumuler dans les membranes des organismes vivants.
- La taille des particules, la forme et la distribution, si c'est applicable,
- Toutes autres données que le demandeur considère utiles pour affiner l'identité de la substance.

⁶ Ce coefficient est utilisé pour évaluer le caractère lipophile d'un composé.

ii. POUR LES MELANGES SIMPLES

Ce sont des mélanges dont les composants peuvent être entièrement caractérisés chimiquement. Les données nécessaires pour l'identification sont :

- Le nom du produit chimique, conformément aux règles de la nomenclature de l'IUPAC,
- La composition chimique des différents composants du mélange telle qu'elle est requise pour l'identité d'une substance seule,
- Le numéro CAS (s'il a été attribué), le numéro E (le cas échéant), le numéro EINECS, et toutes autres identifications numériques,
- Les synonymes, les noms commerciaux, les abréviations,
- Les proportions de chacun des composants du mélange,
- Les formules moléculaires et structurales développées pour chaque composé du mélange,
- Le poids moléculaire (g/mol) de chaque composé du mélange,
- Les données spectroscopiques et chromatographiques qui permettent l'identification des composants du mélange,
- La description des propriétés chimiques et physiques : aspect, stéréochimie de chaque composant,
- La solubilité dans l'eau et dans les solvants communs,
- La taille des particules, la forme et la distribution, si c'est applicable,
- Toutes autres données que le demandeur considère utiles pour l'identité de la substance.

iii. LES MELANGES COMPLEXES NON DERIVES D'UNE SOURCE BOTANIQUE

Ce sont des mélanges dont les composés ne peuvent pas toujours être entièrement caractérisés chimiquement. Le niveau de caractérisation chimique requis dépend de la proposition d'utilisation et du niveau d'utilisation prévu. Les données nécessaires pour l'identification sont :

- La substance de départ ou la source de la substance,
- L'espèce en cas d'origine animale,
- Le nom du produit chimique, conformément aux règles de la nomenclature de l'IUPAC,
- Le numéro CAS, le numéro E, le numéro EINECS et toutes autres identifications numériques,
- Les synonymes, les noms commerciaux, les abréviations,
- La description chimique, le niveau des principaux composants, pour autant qu'ils sont connus mais aussi le niveau des éléments non identifiés,
- La solubilité dans l'eau et dans les solvants communs,
- La taille des particules, la forme et la distribution, si applicable,
- Toutes autres données que le demandeur considère utiles pour l'identité de la substance,

- Dans le cas spécifique des additifs alimentaires contenant des organismes génétiquement modifiés (OGM), ou produits à partir de microorganismes génétiquement modifiés. Il est nécessaire qu'ils soient autorisés conformément à deux règlements européens : le règlement (CE) n°1829/2003 concernant les denrées alimentaires et les aliments pour animaux génétiquement modifiés et le règlement (CE) n° 1333/2008 sur les additifs alimentaires.

iv. POUR LES POLYMERES

Les polymères sont des molécules de masse moléculaire élevée constituées de monomères unis les uns aux autres par des liaisons covalentes, par exemple l'amidon et les protéines sont des polymères. Les données nécessaires pour leur identification sont :

- Le nom du produit chimique, conformément aux règles de la nomenclature de l'IUPAC,
- Le numéro CAS, le numéro E, le numéro EINECS et toutes autres identifications numériques,
- Les synonymes, les noms commerciaux, les abréviations,
- La formule chimique et structurelle, le poids moléculaire de chaque monomère et le poids moléculaire moyen,
- Les formules développées des monomères, de la substance de départ et des autres agents impliqués dans la polymérisation,
- Le degré de substitution, le pourcentage de groupe substitué,
- La description des propriétés chimiques et physiques,
- La solubilité dans l'eau et dans les solvants communs,
- La taille des particules, la forme et la distribution, si applicable,
- Toutes autres données que le demandeur considère utiles pour l'identité des polymères et de ses constituants.

v. POUR LES ADDITIFS DERIVES D'UNE SOURCE BOTANIQUE

En accord avec *Le Guide sur la sécurité des plantes utilisées au sein d'une préparation botanique* réalisée par l'EFSA, les informations suivantes sont requises pour les additifs dérivés des plantes en plus des informations chimiques listées dans la section d'une substance seule.

Concernant la plante qui est à l'origine de l'additif, ceci inclut :

- Le nom scientifique (latin), le nom botanique (famille, genre, espèce, sous-espèces, variété avec le nom de l'auteur, chémotype, si c'est applicable),
- Les synonymes qui peuvent être utilisés de manière interchangeable avec le nom scientifique,
- Le nom commun,
- La partie utilisée,
- L'origine géographique,
- Les conditions de croissance et de récolte (sauvages ou cultivées, pratiques de culture, le moment de récolte par rapport aux saisons et aux stades de la croissance des plantes).

De plus les données sur la composition chimique des additifs à base de dérivés de plantes doivent être fournies avec insistance pour les constituants d'intérêt. Ce qui inclut les constituants suivants :

- Les composés classés selon leurs structures chimiques (par exemple, flavonoïdes, terpenoïdes, alcaloïdes...),
- Les constituants qui sont caractéristiques pour l'additif alimentaire,
- Les constituants qui fournissent des raisons de s'inquiéter à cause de leurs propriétés chimiques, pharmacologiques ou toxicologiques.

Les informations concernant les teneurs maximales en microorganisme et en contaminants possibles y compris les métaux lourds, les mycotoxines, les résidus de pesticides et les hydrocarbures polycycliques aromatiques doivent être fournies.

Dans le cas spécifique des additifs alimentaires contenant des OGM, ou produits à partir de microorganismes génétiquement modifiés, il est nécessaire qu'ils soient autorisés conformément à deux règlements européens : (CE) n°1829/2003 et (CE) n° 1333/2008.

vi. POUR LES SUBSTANCES CONTENANT DES MICROORGANISMES OU DERIVANT DE MICROORGANISMES

Les informations suivantes sont requises pour les additifs d'origine microbienne :

- Un additif alimentaire d'origine microbienne produit par fermentation ou culture doit inclure :
 - o Le nom du microorganisme,
 - o La classification taxonomique du microorganisme,
 - o L'historique de la modification de la production de l'organisme.
- Si le microorganisme remplit les critères de spécification pour la qualité et la sécurité, aucune donnée supplémentaire sur le microorganisme lui-même n'est requise,
- Les informations sur le niveau résiduel de toxines,
- Les informations sur le procédé de production,
- Les informations sur l'identité des résidus intermédiaires ou sur les métabolites microbiens dans la production finale,
- Dans le cas spécifique des additifs alimentaires contenant des OGM, ou produit à partir de microorganisme génétiquement modifié il est nécessaire qu'ils soient autorisés conformément à deux règlements européens : (CE) n°1829/2003 et (CE) n° 1333/2008.

b) LE CAHIER DES CHARGES

Le cahier des charges d'un additif alimentaire définit les exigences concernant l'identité, la pureté et les limites de toutes les impuretés présentes dans l'additif. Il indique aussi les méthodes d'analyses appropriées. Ainsi, les données d'analyses recueillies doivent être obtenues sur plusieurs lots produits par des sociétés indépendantes (c'est-à-dire sur des lots de matières premières indépendantes et sur une production à des dates différentes) selon la même méthode de fabrication.

En pratique, les informations analytiques fournies doivent provenir de cinq lots indépendants de l'additif alimentaire, produits selon la même méthode de fabrication et utilisant les méthodes d'analyse décrites, ceci afin de démontrer que l'additif peut être fabriqué de manière reproductible avec le cahier des charges proposé. Une justification du cahier des charges proposé doit être fournie.

Les informations suivantes sont requises pour caractériser un additif.

- La définition de la marchandise commerciale,
- Le cahier des charges doit inclure le pourcentage de pureté et la méthode de détermination qui permet l'identification des substances (chromatogrammes, spectre, etc.),
- Il doit aussi inclure les impuretés : nature, limites (y compris pour les métaux lourds, les microorganismes, les mycotoxines et les résidus de solvant) ainsi que les méthodes de détermination et leur validation,
- Le cahier des charges doit être soumis dans un format de modèle proposé par l'Union Européenne ou encore s'apparenter à tout autre cahier des charges accepté internationalement,
- Quand le format du cahier des charges proposé diffère de ceux déjà existants, les anciennes caractéristiques doivent être énoncées à côté des caractéristiques nouvellement proposées et toutes les différences doivent être mises en évidence.
- Le cahier des charges pour les additifs dérivés d'une source botanique doit se baser sur le côté nutritionnel et biologique des composés actifs. S'ils ne sont pas connus, il se base sur des marqueurs chimiques sélectionnés. En accord avec l'EFSA, le cahier des charges pour un additif alimentaire dérivé d'une source botanique doit indiquer :
 - L'identité des substances commerciales,
 - La pureté des substances commerciales en pourcentage, la concentration du principal groupe de composants présents dans la préparation botanique (par exemple les acides aminés, les lipides, les polysaccharides,...) ainsi que la principale substance dans cette classe. Les méthodes de détermination (chromatographie, spectre, etc...),
 - La limite des substances toxiques indésirables spécifiques connues pour être présentes dans la plante. Les méthodes fournies pour l'analyse doivent être validées,
 - Les informations sur les teneurs maximales en microorganismes, en résidus de solvant et d'éventuels contaminants possibles (métaux lourds). Les méthodes fournies pour l'analyse doivent être validées,

- Quand les caractéristiques proposées diffèrent de celles déjà existantes, les anciennes caractéristiques du constituant doivent être énoncées à côté des caractéristiques nouvellement proposées et toutes les différences doivent être mises en évidence.
- Le cahier des charges doit décrire entièrement toutes les substances et doit spécifier le pourcentage de substance qui n'a pu complètement être identifié. Le pourcentage de ces substances non identifiées doit être réduit au minimum.
- Puisque le procédé de fabrication peut influencer la composition des additifs alimentaires dérivés des plantes, la composition doit être caractérisée pour chaque proposition de procédé de fabrication.

c) PROCESSUS DE FABRICATION

Les informations sur le processus de fabrication sont utilisées dans l'évaluation des risques pour identifier les impuretés, les intermédiaires de réaction, les précurseurs et les réactifs qui pourraient présenter un danger. Par conséquent, une description détaillée du processus de fabrication doit être fournie pour les opérations suivantes :

- Les méthodes de fabrication (par exemple, le processus par lequel les matières premières sont converties au produit fini), les contrôles de production et l'assurance qualité.
- Pour les substances synthétisées chimiquement :
 - Les facteurs tels que la séquence de réaction, les réactions secondaires, les réactions de purification et de préparation du produit qui doit être commercialisé, ainsi que tout ce qui peut aider à déterminer les impuretés probables et leur influence sur l'évaluation toxicologique
 - Les informations sur les substances entrantes dans le processus de fabrication, par exemple : l'identité du solvant d'extraction, des réactifs, ainsi que les précautions particulières (lumière et température), les méthodes de décontamination chimique ou physique doivent être fournies.
- Pour ce qui est des substances dérivées d'une source botanique, animale, ou microbiologique :
 - Les informations sur la (les) méthode(s) de fabrication doivent inclure le processus par lequel les matières premières sont converties en une préparation, comme l'extraction ou tout autre procédé.
 - Les informations sur les substances entrant dans le processus de fabrication, par exemple l'identité du solvant d'extraction, des réactifs, ainsi que les précautions particulières (lumière et température).

Si le demandeur souhaite que la description détaillée du processus de fabrication soit traitée confidentiellement, un document de description du procédé de fabrication non confidentiel doit également être fourni.

Pour les dossiers qui demandent l'approbation d'un additif actuellement autorisé dans l'UE mais fabriqué selon une nouvelle méthode impliquant d'importants changements. Si ces changements portent sur la méthode de production ou sur les matières premières utilisées, ou si au cours de la nouvelle méthode il y a un changement de la forme classique des matériaux en vrac. Les principales différences entre l'ancienne méthode et la nouvelle méthode de fabrication doivent être mises en exergue, y compris les informations sur, ou de prédiction de toutes nouvelles impuretés qui peuvent en résulter.

d) METHODE D'ANALYSE DE L'ALIMENTATION

Un minimum d'un seul laboratoire ayant validé la méthode analytique doit être fourni pour la détermination de la substance et de ses produits de réaction et de dégradation dans les aliments pour lesquels la substance est destinée à être ajoutée. La (les) méthode(s) fournie(s) doivent être spécifiques et adaptées à leur fonction. Elles devraient être applicables à toutes les catégories d'aliments pour lesquels la substance peut être ajoutée. La méthode doit être donnée en totalité sauf dans les cas où les méthodes d'analyses utilisées sont bien établies et peut être donnée par référence uniquement.

e) STABILITE DE LA SUBSTANCE, REACTION ET DEVENIR DANS LA NOURRITURE

La stabilité de l'additif, comme produit mais aussi dans les aliments au cours du stockage, doit être évaluée et décrite. Cette obligation d'information sur la stabilité de l'additif au cours de la période de stockage dans différents types d'aliments et dans le temps permet d'identifier les risques qui pourraient découler des produits de dégradation et de caractériser les risques supplémentaires. Des informations appropriées doivent être fournies sur :

- Le produit chimique / la stabilité physico-chimique de l'additif alimentaire dans les conditions de stockage et de l'effet de la température de stockage, l'environnement (lumière, oxygène, humidité, humidité relative) ou tout autre facteur susceptible d'avoir une influence sur la stabilité de la préparation d'additifs alimentaires,
- La substance chimique / la stabilité physico-chimique de l'additif au cours de la période de stockage des produits alimentaires transformés : par exemple, l'effet de la nature de l'aliment à laquelle la substance est ajoutée, la transformation, la température, le pH, l'activité de l'eau ou de tout autre facteur,
- La nature et la réactivité des produits de dégradation et la nature de l'interaction / la réaction de produits de dégradation des composants alimentaires,
- Les réactions technologiquement prévues avec les constituants alimentaires et les produits qui en résultent dans les aliments.

2. INFORMATIONS SUR LES AUTORISATIONS ET LES EVALUATIONS EXISTANTES

Les informations sur les autorisations et les évaluations existantes doivent être fournies. Il est nécessaire que les détails suivants soient inclus :

- L'organisme qui a procédé à l'évaluation initiale,
- La date à laquelle l'évaluation a été entreprise,
- Les détails de l'évaluation qui expliquent les études critiques et les valeurs de leurs DMSENO/DMENO,
- Les incertitudes décrites, les valeurs d'orientation basées sur la santé (par exemple : les DJA) et les facteurs d'incertitude utilisés dans cette évaluation.

3. UTILISATION PROPOSEE ET ESTIMATION DE L'EXPOSITION

Historiquement, l'évaluation de l'exposition aux additifs alimentaires a suivi une approche à plusieurs niveaux : elle démarre par des estimations brutes (niveau 1) pour conduire à des estimations affinées (niveaux 2 et 3), comme indiqué dans le rapport de la Commission sur la consommation des additifs alimentaires dans l'Union européenne.

Le niveau 1 commence par une estimation brute des dépenses (Budget méthode), basée sur les données de la consommation alimentaire théorique et les niveaux d'utilisation maximum prévus de l'additif alimentaire.

Pour le niveau 2, les estimations ont été calculées en utilisant les données sur la consommation alimentaire réelle et le niveau d'utilisation maximum prévu de l'additif alimentaire, représentant ainsi une estimation affinée de l'exposition potentielle par rapport au niveau 1.

Pour la réévaluation des additifs alimentaires autorisés, les estimations du niveau 3 (qui représentent un affinement des estimations de l'exposition au niveau 2) ont été calculées en utilisant les données sur la consommation alimentaire réelle et les niveaux normaux d'utilisation de l'additif alimentaire. Les données sur l'utilisation de niveaux normaux sont disponibles à partir des informations fournies par l'industrie alimentaire ou grâce à la surveillance post-marketing alimentaire (dite aussi post AMM) appliqués par les autorités des États membres. Pour les estimations du niveau 3, on garde le taux d'additif alimentaire le plus fort au cours d'une utilisation normale signalée par l'industrie. Les estimations de niveau 3 ne sont pertinentes que pour des additifs alimentaires déjà autorisés, comme aucun niveau d'utilisation normale n'existerait pour les demandes d'autorisation d'un nouvel additif alimentaire.

Lors de l'édition de ce nouveau guide, le Groupe scientifique a considéré que les estimations de niveau 1 de l'approche historique à plusieurs niveaux n'étaient plus appropriées.

a) DONNEES REQUISES POUR L'ESTIMATION DE L'EXPOSITION

Comme indiqué dans la partie sur l'évaluation des risques, pour estimer l'exposition aux additifs alimentaires, on réalise l'évaluation qualitative et/ou quantitative de leurs chances de consommation par la population européenne, en tenant compte de toutes les sources alimentaires.

Pour permettre cette évaluation, des informations doivent être fournies sur la connaissance, ou l'anticipation de l'exposition prévue à l'additif proposé pour la nourriture (y compris les sources alimentaires naturelles). Elles doivent aussi être fournies pour les composants toxicologiques pertinents de l'additif, et tout autre risque provenant de sources non-alimentaires (par exemple de l'eau potable, des produits de consommation tels que les cosmétiques, les produits pharmaceutiques, etc...), lorsque ces informations sont disponibles.

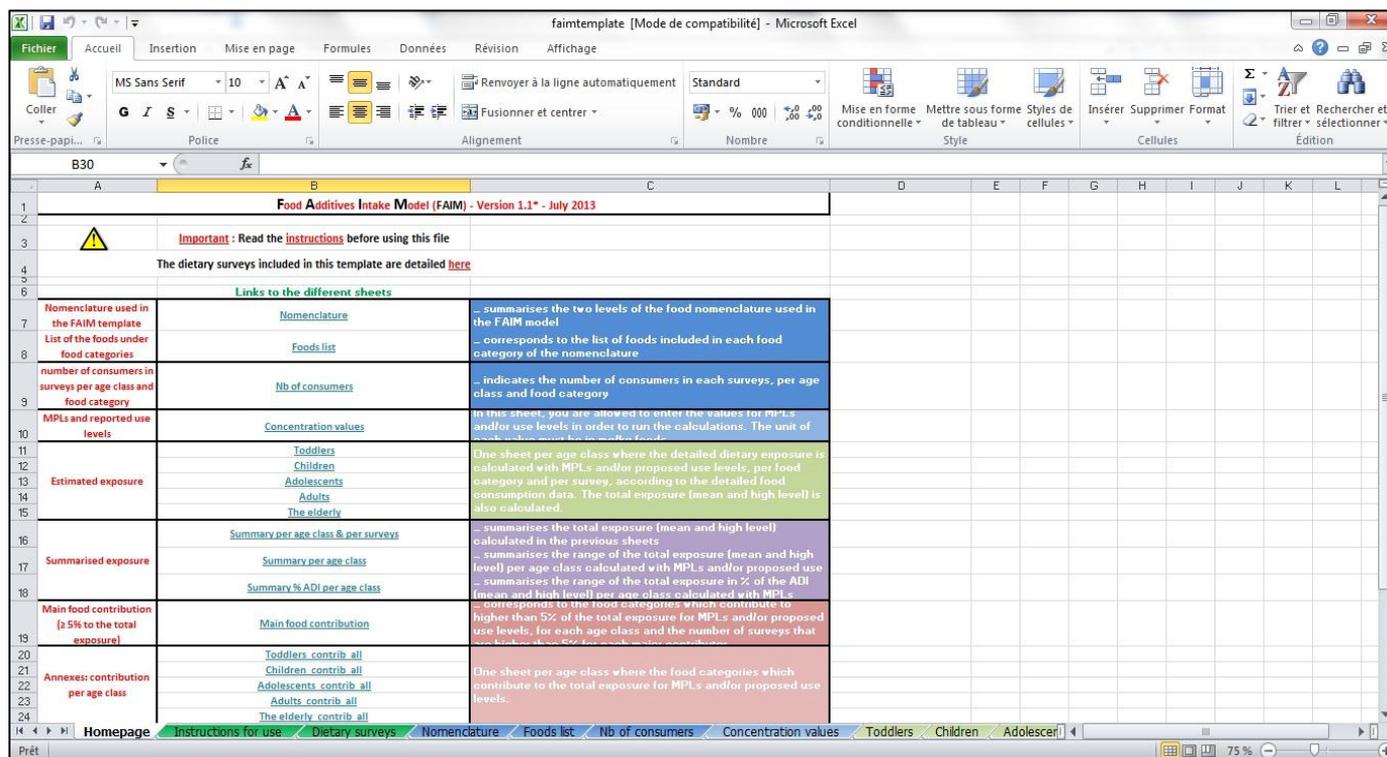
Lorsque la demande porte sur une modification des conditions d'utilisation d'un additif alimentaire déjà autorisé, les estimations de l'exposition devront également prendre en compte toutes les autorisations existantes. Des estimations sont également fournies pour toutes les expositions potentielles à des résidus ou des contaminants présents lors de l'utilisation de l'additif.

Dans le but de réaliser une estimation de l'exposition conforme au document d'orientation de l'EFSA, les données d'expositions sont nécessaires pour l'un ou l'autre des scénarios suivants:

- i **Scénario 1** : qui se réfère à des demandes d'autorisation d'un nouvel additif alimentaire;
- ii **Scénario 2** : qui correspond à une modification des usages proposés et/ou des niveaux d'utilisation d'un additif alimentaire déjà autorisé.

Pour prendre en charge le calcul des estimations de l'exposition, un outil a été développé par le groupe scientifique ANS avec l'appui de l'EFSA : c'est le Food Additives Intake Model (FAIM) ou encore en français Modèle de Consommation des Additifs Alimentaires.

C'est l'outil qui permet d'estimer l'exposition chronique aux additifs alimentaires. Il permet à l'utilisateur d'estimer la moyenne ainsi que le plus haut niveau d'exposition aux additifs alimentaires pour différents groupes de population à travers plusieurs pays européens.



Cet outil se présente sous le format de Microsoft Excel. Il se compose de plusieurs onglets différents : le premier est un résumé général du document, le second onglet est le guide d'utilisation du document, les autres onglets permettent d'estimer l'exposition en rentrant des données propres à l'additif étudié.

Ainsi pour le scénario 1 : le FAIM fournit les évaluations de l'exposition en combinant les données entrées par le demandeur sur les utilisations proposées et niveaux d'utilisation pour une nouvelle autorisation avec un résumé statistique des données calculées sur la base de la consommation d'aliments au sein de l'Union Européenne.

De la même façon, pour le scénario 2, le FAIM fournit la base de l'estimation de l'exposition en combinant les données sur les intentions de nouvelles utilisations ainsi que les niveaux d'utilisation lors d'une modification d'une autorisation existante et les données des niveaux d'utilisation normaux non modifiés de l'autorisation existante avec l'UE sur la consommation d'aliments.

Le FAIM offrira également l'occasion d'inclure des données sur les niveaux d'utilisation inférieure au niveau maximal autorisé pour calculer une estimation affinée de l'exposition, mais le groupe scientifique examinera initialement uniquement le maximum proposé et les teneurs maximales autorisées pour l'évaluation de la sécurité des additifs alimentaires.

b) UTILISATION PROPOSEE DE L'ADDITIF ET NIVEAUX D'UTILISATION

Les données demandées pour l'autorisation d'un nouvel additif (scénario 1) doivent indiquer dans quels aliments le demandeur propose de l'ajouter ou de l'utiliser, ainsi que l'utilisation prévue de cet additif alimentaire.

Les données demandées pour une modification des usages ou des niveaux d'utilisation proposés (scénario 2) incluent les niveaux de la nouvelle utilisation proposée, les niveaux maximaux autorisés et les niveaux correspondants à une utilisation normale déjà en vigueur, si ces données sont disponibles.

En principe, une utilisation de niveau normal correspond au niveau moyen de l'additif alimentaire déterminé dans un certain nombre d'échantillons représentatifs de la nourriture d'un état membre de l'Union Européenne. Il est probable que, dans les différents Etats membres de l'Union Européenne on constate généralement que ces niveaux d'additifs alimentaires sont différents pour la même catégorie d'aliment. Dans ce cas, le niveau maximum d'utilisation reporté au sein des Etats membres, ou si disponible des données suffisamment représentatives sur l'utilisation déclarée, devraient être utilisés pour calculer le niveau d'exposition. Dans la plupart des cas, l'utilisation à des niveaux normaux sont censés être plus bas que le niveau maximum d'utilisation autorisé dans une catégorie d'aliments.

Le Groupe Scientifique n'est pas en mesure de conclure sur la sécurité d'un additif alimentaire si son utilisation proposée est seulement au « quantum satis » car les évaluations de l'exposition ne peuvent pas être calculées dans ce cas.

Afin de proposer le calcul des estimations d'exposition les plus affinées possibles, chaque catégorie d'aliment dans lequel l'additif alimentaire est utilisé ou doit être utilisé, se doit d'être définie avec un niveau de détail le plus précis possible. Pour cela il existe deux systèmes de classification des aliments :

- Le système de classification Foodex (utilisé par l'EFSA en base de données globale)
- Le système de classification de l'Alimentation défini dans le règlement (CE) n° 1333/2008.

Il n'est peut-être pas toujours possible d'attribuer clairement une catégorie de denrées alimentaires au sein de ces deux systèmes de classification. Cependant les aliments doivent toujours être liés à l'un de ces deux systèmes en apportant si nécessaire des éclaircissements sur les hypothèses formulées.

i. AUTORISATION D'UN NOUVEL ADDITIF ALIMENTAIRE (SCENARIO 1)

Les données requises pour une nouvelle autorisation doivent être comme suit:

- Utilisation proposée et niveau d'utilisation de l'additif alimentaire pour chaque denrée alimentaire ou catégorie d'aliment. Pour les additifs alimentaires préparés par extraction à partir de sources naturelles (par exemple les extraits de romarin, etc.), les niveaux d'utilisation fournis devraient être liés :
 - (i) à l'additif proprement dit
 - (ii) et à la concentration correspondante des autres composants (par exemple, les résidus d'extraction) dans le mélange.
- Si l'utilisation prévue peut être obtenue par différentes formes chimiques de l'additif alimentaire (par exemple : nitrate de potassium / nitrate de sodium), les données sont requises sur le niveau d'usage proposé de chacune des formes chimiques de l'additif, et si elles sont proposées pour être utilisés en combinaison ou comme une solution de rechange les unes pour les autres.

ii. MODIFICATION D'UNE AUTORISATION EXISTANTE (SCENARIO 2)

Les données requises pour la modification d'une autorisation existante doivent comporter ce qui suit:

- Si c'est applicable, le niveau d'utilisation proposé de l'additif alimentaire pour chaque denrée alimentaire ou chaque catégorie d'aliment pour les nouveaux usages proposés. Pour les additifs alimentaires préparés par extraction à partir de sources naturelles (par exemple les extraits de romarin, etc.), les niveaux d'utilisation fournis devraient être liés :
 - (i) à l'additif proprement dit
 - (ii) et à la concentration correspondante des autres composants dans le mélange.
- Si c'est applicable, le niveau d'utilisation proposé de l'additif alimentaire pour remplacer l'actuel niveau maximum autorisé pour chaque denrée alimentaire ou catégorie d'aliments lors d'une utilisation déjà autorisée. Pour les additifs alimentaires préparés par extraction à partir de sources naturelles, les niveaux d'utilisation fournis devraient être liés :
 - (i) à l'additif proprement dit
 - (ii) et à la concentration correspondante des autres composants (par exemple résidus d'extraction) dans le mélange.
- L'utilisation normale de l'additif alimentaire pour les utilisations autorisées de l'additif alimentaire.
- Les niveaux maximaux admissibles de l'additif alimentaire fixés dans le règlement portant sur l'utilisation des additifs alimentaires déjà autorisés.
- Si l'utilisation prévue peut être obtenue par différentes formes chimiques de l'additif alimentaire (par ex. nitrate de potassium/nitrate de sodium), les données sont requises sur le niveau d'usage proposé de chacune des formes chimiques de l'additif, et si elles sont proposées pour être utilisées en combinaison ou comme une solution de remplacement des unes pour les autres.

c) DONNEES D'EXPOSITION

i. ÉVALUATION DE L'EXPOSITION A L'ADDITIF ALIMENTAIRE

L'évaluation de la sécurité d'un additif alimentaire est fondée sur l'exposition globale à toutes les sources. D'autres sources d'une exposition potentielle à l'additif ou à des composants toxicologiques pertinents de l'additif doivent donc être prises en compte (par exemple la présence naturelle dans les aliments, l'utilisation en tant que nutriment, ou aromatisant, l'utilisation dans la fabrication de produits pharmaceutiques ou produits cosmétiques).

Pour ces sources, la moyenne d'exposition prévue ainsi que l'exposition au 95^{ème} percentile sont demandées pour les différents groupes d'âge : enfants, adolescents, adultes et personnes âgées. Par la suite, il peut être demandé des informations complémentaires (y compris des données quantitatives) relatives à l'exposition résultant de ces sources supplémentaires, en fonction de leur pertinence.

ii. ÉVALUATION DE L'EXPOSITION GLOBALE AU MEME COMPOSE DE DIFFERENTES SOURCES

Pour l'estimation de l'exposition totale à l'additif alimentaire pour les groupes d'âges indiqués ci-dessus, les données sont demandées sur l'exposition globale de l'additif alimentaire provenant de toutes les sources. L'exposition totale est donc la somme de :

- L'exposition moyenne à l'additif alimentaire lors de son utilisation principale et aux niveaux d'utilisation proposés,
- L'exposition moyenne de ses sources naturelles,
- L'exposition moyenne résultant des aliments fortifiés et des suppléments le cas échéant,
- L'exposition moyenne d'autres utilisations.

Étant donné que les percentiles de l'exposition globale ne doivent pas être calculés à partir de données individuelles (ceci afin d'éviter une surestimation brute) une estimation haute des percentiles pour chaque catégorie d'aliments ou d'une autre source doit être fournie. Mais elle ne doit pas être utilisée pour ce calcul. Le Groupe Scientifique examinera au cas par cas la base de la façon de calculer les extrêmes d'exposition globale de toutes les différentes sources.

Les principaux groupes d'aliments contribuant à l'exposition alimentaire de l'additif doivent être décrits dans le texte principal de la section : « *exposition à l'additif* » du dossier de demande.

iii. ESTIMATION DE L'EXPOSITION A DES RESIDUS OU DES CONTAMINANTS

Enfin, l'estimation de l'exposition à des produits toxicologiquement pertinents provenant de l'utilisation de l'additif alimentaire (par exemple les résidus potentiels des produits de dégradation, ou contaminants résultant de l'utilisation de l'additif) doit être fournie. Il est recommandé d'utiliser l'outil FAIM comme pour l'additif alimentaire lui-même, afin de décrire l'exposition prévue pour la moyenne et le 95^{ème} centile aux consommateurs de ce composé dans les différents groupes d'âges, comme il est indiqué ci-dessus.

4. ETUDES TOXICOLOGIQUES

Dans ce chapitre, nous allons détailler les différentes études toxicologiques nécessaires à la démonstration de l'innocuité d'un additif alimentaire en vue du dépôt de son dossier d'AMM.

Les études toxicologiques d'une demande d'autorisation de mise sur le marché d'un additif alimentaire sont réalisées selon une approche à plusieurs niveaux, cette approche est conçue pour évaluer les domaines clés suivants :

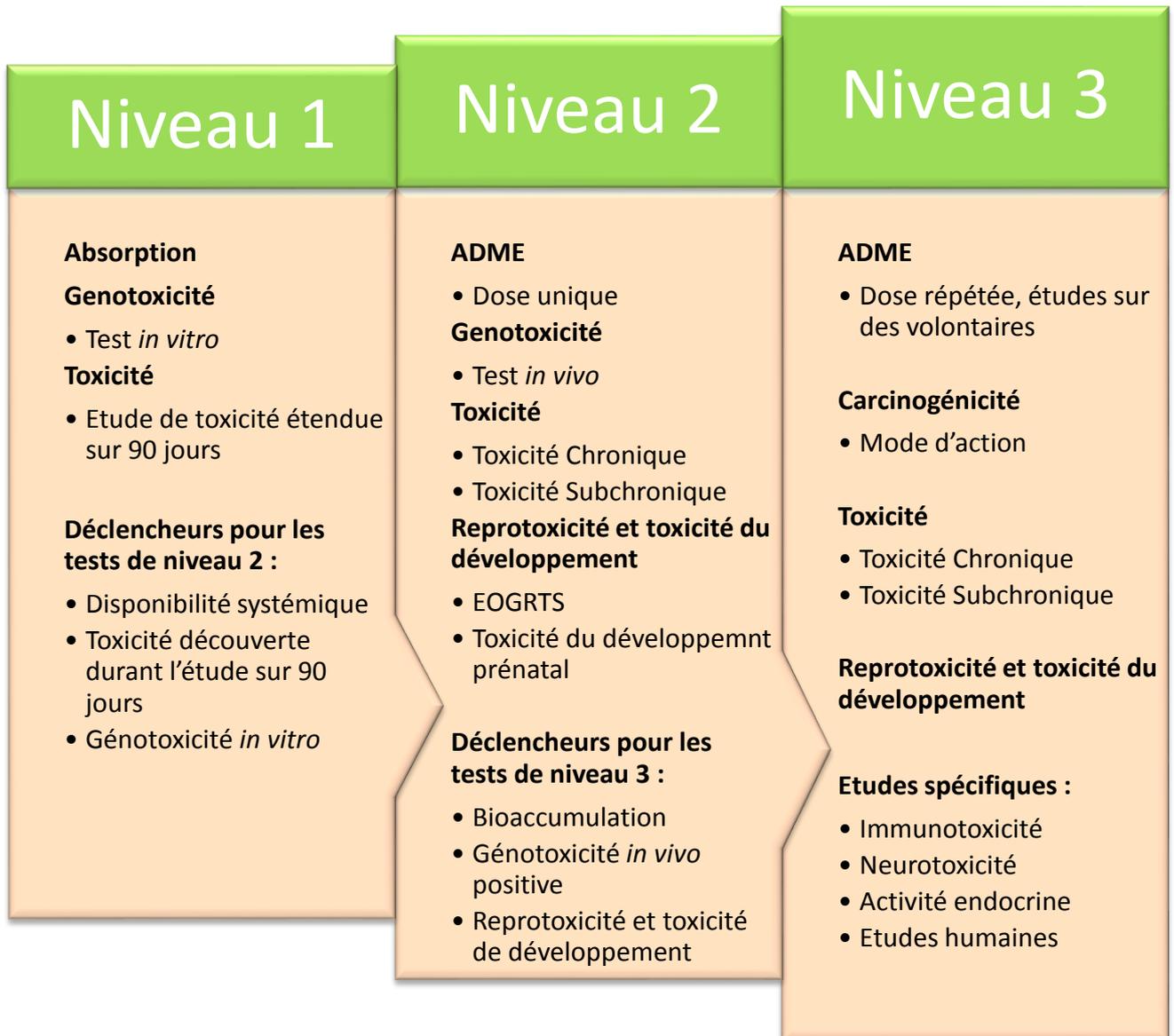
- la toxicocinétique,
- la génotoxicité,
- la toxicité subchronique, chronique et la cancérogénicité,
- la toxicité pour la reproduction et le développement.

Ces différents domaines sont normalement évalués sur la base d'études toxicologiques effectuées *in vitro* et *in vivo* utilisant des animaux de laboratoire. Les études expérimentales (par exemple les données toxicocinétiques, les données des différentes toxicités,...) et les données humaines (études épidémiologiques et études de cas, si disponible) doivent être incluses dans l'évaluation.

L'approche à plusieurs niveaux pour les études toxicologiques se compose de 3 niveaux. Un ensemble de données minimales applicables à tous les composés a été élaboré au titre du niveau 1, tandis que les tests du niveau 2 sont nécessaires pour les composés qui sont absorbés, ou pour démontrer la toxicité ou la génotoxicité des essais obtenus au niveau 1, et ainsi générer des données plus approfondies. Les tests du niveau 3 doivent être effectués au cas par cas en tenant compte de toutes les données disponibles, pour éclaircir des critères d'évaluation spécifiques nécessitant une enquête plus approfondie des résultats des essais obtenus au niveau 2.

Pour comprendre rapidement de manière claire et simple ce que nous allons détailler dans ce chapitre, le schéma suivant est proposé.

Figure n°4 : Schéma récapitulatif de l'approche par niveau des études de toxicologie



a) CONSIDERATIONS GENERALES NECESSAIRES A LA CONCEPTION ET A LA REALISATION DES ETUDES TOXICOLOGIQUES :

Les aspects suivants doivent nécessairement être pris en compte dans la conception, la conduite et l'interprétation des études toxicologiques sur les additifs alimentaires.

- Les études toxicologiques doivent être menées avec un additif alimentaire ayant les spécifications proposées et étant fabriqué selon les méthodes décrites dans la demande, sauf s'il y a des raisons scientifiques qui prouvent que cela n'est pas approprié. Ainsi dans de tels cas, les raisons scientifiques doivent être clairement et adéquatement décrites et justifiées.
- Les homologations éthiques et les normes en matière de bien-être des études sur l'Homme et sur l'animal doivent se conformer point par point aux règles de l'Union Européenne et aux réglementations sur la protection des humains et des animaux utilisés à des fins scientifiques.
- Les demandeurs sont appelés à noter que la Directive 2010/63/UE16, sur la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques exige qu'on ait pris soin d'éviter d'utiliser inutilement des animaux. Les études effectuées doivent seulement être celles qui sont nécessaires pour démontrer la sécurité d'un additif et elles doivent être effectuées conformément au « principe des 3R ».

Le « principe des 3R »⁽¹⁵⁾ a été élaboré en 1959, il constitue le fondement de la démarche éthique appliquée à l'expérimentation animale en Europe et en Amérique du Nord.

Après avoir graduées les souffrances subies par les animaux en expérimentation dans les laboratoires anglais, les biologistes Russell et Burch ont élaboré un programme de mise en place et de développement des lignes directrices dites "humaines ". Ce programme appelé le "principe des 3 R", comprend les points suivants :

- **Réduire** le nombre d'animaux en expérimentation
 - **Raffiner** la méthodologie utilisée, ce qui implique la notion de points limites (critères d'interruption),
 - **Remplacer** les modèles animaux.
- Les études visant la toxicocinétique et la toxicité des additifs alimentaires utilisant des animaux, doivent être effectuées en utilisant les principes directeurs établis internationalement. Les méthodes d'essais décrites dans le guide pour les essais de l'OECD (OECD Test Guidelines) ou celles décrites conformément au règlement (CE) n° 1907/2006 du 18 décembre 2006 du Parlement Européen et du Conseil de l'Enregistrement, de l'Evaluation, de l'Autorisation et de la Restriction des Substances Chimiques (REACH) sont recommandées. Les éditions les plus récentes des guides doivent être suivies pour les essais. Il est important de noter que ces lignes directrices ne fournissent que les critères minimaux pour l'acceptation des études, un protocole spécifique doit être établi pour chaque étude nécessitant des exigences supérieures L'utilisation de méthodes différentes des méthodes internationalement reconnues, y

compris les protocoles d'études spéciales, doivent être justifiés et leur acceptation sera évaluée au cas par cas.

- Les études non-cliniques doivent être effectuées conformément aux Principes de Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) décrites dans la Directive 2004/10/CE du 19 novembre 2004. Les demandeurs doivent être conscients que les études qui ne répondent pas aux exigences minimales des principes directeurs et des normes convenues internationalement, peuvent être rejetées sur cette base.
- Les substances doivent normalement être administrées par voie orale. Il est important de tenir compte pour le choix du mode d'administration, de la forme dans laquelle les Hommes sont susceptibles de consommer la substance et l'influence que cette forme aura sur le taux d'absorption et les disponibilités systémiques.
- Il existe un cas particulier : les additifs alimentaires issus d'une source botanique utilisés depuis longtemps dans des aliments conventionnels. En accord avec l'EFSA, une "présomption de sécurité" peut être appliquée aux produits botaniques et aux préparations d'herboristeries utilisés comme additifs alimentaires lorsque les données permettent de conclure que l'exposition aux niveaux connus des ingrédients botaniques s'est produite dans de grands groupes de population pendant de nombreuses années sans effets néfastes. Il est nécessaire qu'aucune augmentation significative de la consommation par rapport aux niveaux historiques ne soit à prévoir. Ces additifs peuvent donc bénéficier d'une "présomption de sécurité" dans certaines circonstances et doivent être évalués au cas par cas.

b) TOXICOCINETIQUE (ADME)

i. CONSIDERATIONS D'ORDRE GENERAL

La toxicocinétique est un outil important dans l'évaluation des risques pour la santé humaine. Une plus grande application des études de toxicocinétique dans le cadre de l'évaluation des risques pourrait offrir plus d'efficacité, ainsi on utiliserait moins d'animaux et on serait capable de fournir de meilleures données.

Ces données fournissent de précieuses informations pour la sélection des espèces appropriées, des doses pour les essais de toxicité. Elles fournissent également pour l'évaluation des risques grâce à la comparaison des doses internes dans les études expérimentales sur des animaux et des humains.

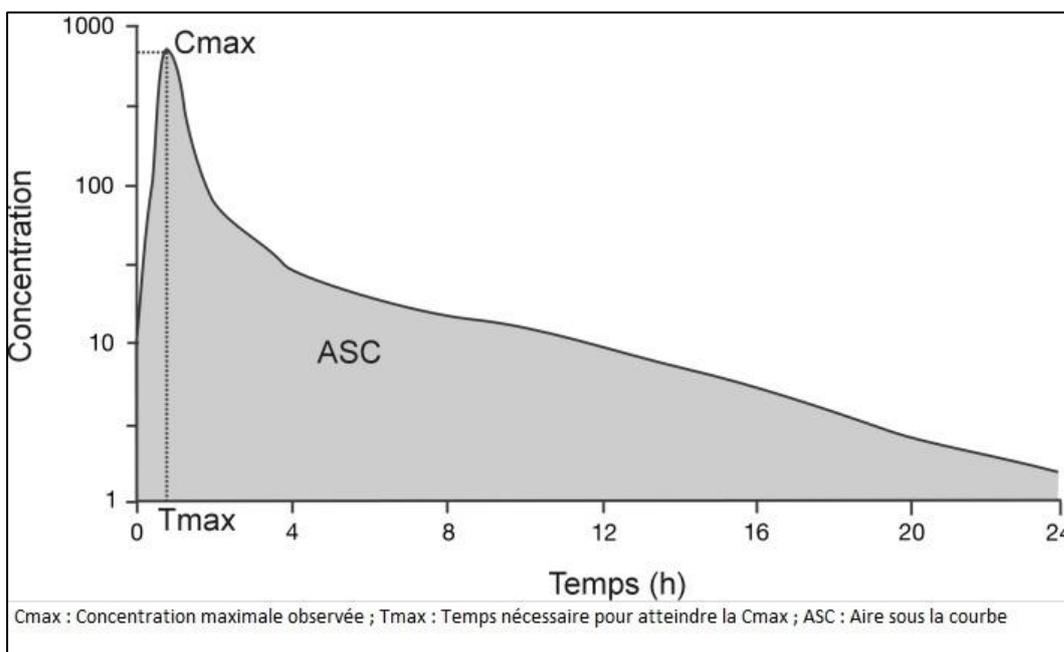
L'administration orale d'une substance ne signifie pas automatiquement que toute la dose sera systématiquement biodisponible. Par conséquent, les données d'exposition systémique à la substance et à ses métabolites, ainsi que la compréhension des principaux processus impliqués dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME) de cette substance, peuvent aider à l'interprétation des études de toxicité et à la prédiction des différences et des similitudes entre les espèces animales ou encore entre l'animal et l'Homme.

Les processus toxicocinétiques peuvent se saturer à des doses supérieures aux doses qui devraient être attendues pour l'exposition humaine. Ceci peut entraîner des effets toxiques qui ne seraient pas attendus au cours de l'usage prévu et aux taux d'utilisation prévus.

- Les données toxicocinétiques doivent être issues d'une suite d'études couvrant l'ADME, y compris : *in vitro*, *in silico* (essai effectué au moyen de calculs complexes informatisés ou de modèles informatiques) et *in vivo*, ceci avec une cinétique à dose unique et/ou à doses répétées. L'ensemble des études animales utilisant un dosage unique et/ou répété doit nécessairement définir des paramètres toxicocinétiques. Toutefois, la conception des études toxicocinétiques doit être souple en fonction de la substance testée.
- L'exposition systémique à la substance mère ou à ses métabolites est évaluée par la mesure des concentrations dans le plasma (ou le sang entier ou le sérum), ou des métabolites urinaires. Alors que dans certains cas ce sont les concentrations tissulaires qui peuvent être mesurées. Couramment les paramètres mesurés comprennent :
 - L'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique,
 - La concentration maximale (C_{max}),
 - Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (T_{max}),
 - La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$).

La figure qui suit est là pour nous aider à nous représenter ces différents paramètres.

Figure n°5 : Mesure de la concentration plasmatique d'un produit au cours du temps



Les estimations de biodisponibilité demandées requièrent la comparaison des résultats après administration orale avec ceux obtenus à partir de l'administration intraveineuse. En particulier, l'évaluation de l'exposition systémique qui facilite grandement l'interprétation des relations dose-réponse, pouvant être non linéaire en raison de l'induction, la modification ou la saturation des processus impliqués dans l'ADME du composé. En outre, les informations toxicocinétiques peuvent être utilisées pour déterminer qu'un manque de réponse toxicologique n'est pas dû à un manque d'exposition systémique.

- Les études sur l'être humain ne doivent être effectuées que s'il y a suffisamment de données animales ainsi que d'autres études connexes disponibles. Les informations toxicocinétiques humaines peuvent non seulement fournir une confirmation de la validité des modèles animaux utilisés en termes de métabolisme, mais aussi si les paramètres toxicocinétiques estimés à partir des données animales sont applicables pour les humains. Cette information peut être utilisée pour définir des facteurs d'ajustement chimiques spécifiques.
- Pour certains additifs alimentaires, comme les mélanges complexes, les études sur le métabolisme classique et la toxicocinétique peuvent ne pas être réalisable pour tous les composants du mélange, mais doivent être fournis pour les composants présentant un risque toxique. Les composants présentant un risque toxique sont généralement considérés comme les principaux composants, ils doivent être déterminés au cas par cas avec une justification scientifique et la justification de leur sélection.

ii. NIVEAU 1 : ETUDES IN VITRO D'ABSORPTION ET DU METABOLISME GASTRO-INTESTINAL

Le but des tests toxicocinétiques de niveau 1 est d'établir si le composé ou ses produits de décomposition sont absorbés par le tractus gastro-intestinal. Il existe un certain nombre de modèles d'études d'absorption de biodisponibilité : modèles *in vitro*, *in vivo* et *ex vivo* par exemple. Les facteurs physico-chimiques affectant l'absorption sont le poids moléculaire, l'ionisation constante, l'hydrophilie et la lipophilie.

La démonstration d'une absorption négligeable, soit par des études expérimentales ou par des considérations théoriques, peut fournir une justification scientifique pour ne pas entreprendre les études toxicologiques aux niveaux supérieurs. La sensibilité requise pour déterminer un niveau d'absorption négligeable nécessite généralement des études *in vivo* utilisant des composés marqués. En général, il y a un besoin d'évaluation au cas par cas lors de la détermination d'absorption négligeable.

On doit s'assurer de la stabilité du composé dans le tractus gastro-intestinal pour vérifier qu'il ne se décompose pas ou n'est pas métabolisé en composants qui pourraient être absorbés. L'utilisation de modèles *in vitro* du métabolisme gastro-intestinal, y compris la flore intestinale, peut aider à cette évaluation. L'utilisation de modèles d'absorption et de biodisponibilité, comme la chambre d'Ussing et *le sac everted*, pourrait fournir des informations sur les différences d'absorption le long du tractus gastro-intestinal ainsi que des informations quantitatives sur l'absorption

Le Groupe Scientifique de l'EFSA considère que les évaluations de l'absorption négligeable devraient prendre en compte les paramètres physico-chimiques, la conception de l'étude et d'autres paramètres.

Les paramètres physico-chimiques incluent :

- La structure chimique, le poids moléculaire, le coefficient de partition Octanol/Eau, la solubilité aqueuse, la forme moléculaire, la charge et les constantes de dissociation.

Les paramètres de conception de l'étude incluent :

- Le pourcentage d'absorption, la robustesse de conception de l'étude et la performance, la sensibilité et la spécificité des méthodes de détection, les limites de détection, la quantité dans les fèces et la comptabilité de dose.

Les autres paramètres incluent :

- La probabilité de persistance dans les tissus, la prédiction de la stabilité métabolique, et les résultats du niveau 1 de l'étude.

Le *seuil de préoccupation toxicologique*⁷ pourrait fournir une comparaison utile dans cette évaluation.

Si une absorption négligeable de l'additif, de ses résidus et de ses produits de décomposition intestinaux est démontrée, un nombre limité d'études de toxicité sera accepté. En cas d'absorption du composé, de ses métabolites ou de ses produits de décomposition par l'appareil gastro-intestinal, les essais toxicocinétiques de niveau 2 devront être effectués.

⁷ L'approche dite du « seuil de préoccupation toxicologique » est un instrument scientifique qui a été développée dans le but d'évaluer qualitativement le risque présenté par des substances présentes à de faibles niveaux dans l'alimentation.

iii. NIVEAU 2 : ETUDES POUR DEFINIR LA REPARTITION, LE METABOLISME ET L'EXCRETION ET LES AUTRES PARAMETRES TOXICOCINETIQUES APRES L'ADMINISTRATION D'UNE DOSE UNIQUE

Pour certains additifs (par exemple les polymères de haut poids moléculaire et les mélanges) lorsqu'il y a absorption des composants de faible poids moléculaire, les études de niveau 2 de ces composants (concernant à la fois la toxicocinétique et d'autres critères d'évaluation) peuvent être plus pertinentes et instructives pour l'évaluation des risques que de telles études sur l'additif lui-même.

- L'évaluation *in vivo* de l'ADME
- Le niveau 2 des études toxicocinétiques (effectué selon le guide des tests OCDE n°417) doit fournir des données sur l'exposition systémique du composé et sur la définition des paramètres toxicocinétiques à dose unique (le $T_{1/2}$, l'ASC, la biodisponibilité, la Cmax et le Tmax) simultanément avec l'aide d'évaluations *in vivo* des capacités d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion y compris l'identification et la quantification des métabolites.
- L'évaluation de la validité du choix du modèle animal pourrait exiger des études comparatives de métabolisme *in vitro* utilisant des enzymes, des fractions subcellulaires et/ou de cellules animales et humaines correspondantes,

iv. NIVEAU 3 : ETUDES POUR DEFINIR LES PARAMETRES TOXICOCINETIQUES APRES ADMINISTRATION REPETEE.

Les éléments déclencheurs des études de niveau 3 sont une excrétion limitée ou lente ou tout autre mécanisme qui permet de sous-entendre une possible bioaccumulation. Dans ces cas, les données suivantes doivent être considérées pour développer les bases de données disponibles :

- Le niveau 3 des études toxicocinétiques avec l'administration de doses répétées au cours d'études expérimentales sur des animaux, implique normalement des études à l'état d'équilibre qui serait au maximum d'environ cinq demi-vies.
- Des données supplémentaires pour aider à prédire l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des composés chez les humains.
- Les données de cinétique humaine à partir d'études menées chez des volontaires. Elles devraient être faites au cas par cas.

Des preuves des différences de la toxicocinétique en raison de l'âge, de l'état physiologique, de la maladie, etc., peuvent nécessiter un examen spécifique des études toxicocinétiques qui permettront d'affiner l'évaluation des risques.

c) GENOTOXICITE

i. CONSIDERATIONS D'ORDRE GENERAL

Les altérations génétiques dans les cellules somatiques et/ou dans les cellules germinales sont associées à de graves effets sur la santé, qui en principe peuvent survenir, même à de faibles niveaux d'exposition.

Les mutations dans les cellules somatiques peuvent causer des cancers si les mutations se produisent sur les proto-oncogènes (gènes qui sont les régulateurs positifs de la prolifération cellulaire), sur les gènes suppresseurs de tumeurs et/ou sur les gènes réponses aux dommages de l'ADN. Les mutations génétiques sont aussi responsables de nombreuses maladies génétiques.

L'accumulation de dommages à l'ADN dans les cellules somatiques a également été identifiée comme jouant un rôle dans les maladies dégénératives telles que le vieillissement accéléré, le dysfonctionnement immunitaire, les maladies cardio-vasculaires et les maladies neurodégénératives.

Les mutations dans les cellules germinales peuvent entraîner des avortements spontanés, causer la stérilité ou des dommages héréditaires à la descendance et, éventuellement, aussi sur les générations suivantes.

Pour évaluer la question des conséquences néfastes des dommages génétiques pour la santé de l'Homme, l'évaluation du potentiel mutagène est un composant de base dans l'évaluation du risque chimique. Dans ce but, les résultats d'études sur l'induction de mutations mais aussi les essais réalisés pour enquêter sur d'autres effets éventuels ayant lieu sur le matériel génétique sont pris en considération.

Les tests de génotoxicité sont effectués avec les objectifs suivants :

- Identifier les substances qui pourraient causer des dommages héréditaires chez les humains.
- Prévoir les éventuels agents cancérigènes génotoxiques dans les cas où les données de cancérigénicité ne sont pas disponibles.
- Contribuer à la compréhension du mécanisme d'action des produits chimiques cancérigènes.

Pour une évaluation adéquate du potentiel génotoxique d'une substance chimique, différents critères d'évaluation par exemple : l'induction de mutations géniques, le nombre et le type d'altérations chromosomiques, ainsi que chacun des événements impliqués dans la carcinogénèse et les maladies héréditaires doivent être évalués.

Le Groupe Scientifique de l'EFSA a recommandé une approche point par point pour la création et l'évaluation des données concernant le potentiel génotoxique, comprenant :

- Une batterie de tests *in vitro* visant à évaluer le potentiel génotoxique de la substance : évaluer l'induction de mutations des gènes, et les altérations chromosomiques qu'elles soient structurales (clastogénicité) et/ou numérique (aneuploïdie).
- Il est intéressant de savoir si les caractéristiques de la substance d'essai peuvent nécessiter la substitution d'un ou de plusieurs des tests *in vitro* recommandés par d'autres tests *in vitro* ou *in vivo* présents dans la batterie de base.
- En cas de résultats positifs obtenus avec la batterie des tests de base, il est nécessaire de réaliser l'examen de toutes les données sur la génotoxicité de la substance d'essai.
- Le cas échéant, la conduite d'une étude *in vivo* pour évaluer si le potentiel génotoxique observé *in vitro* est exprimé *in vivo*.

Avant d'entreprendre des essais, il est important pour que la gestion des tests soit appropriée d'envisager l'existence d'autres connaissances pertinentes sur la substance. Par exemple des informations sur les données de la Relation Structure Activité (SAR) peuvent être disponibles, et ainsi on peut au travers de ces données établir un lien entre les relations structurales des substances et leurs activités. Ces informations peuvent aussi être importantes pour l'interprétation des résultats des tests de génotoxicité et particulièrement pertinentes pour le choix d'une étude *in vivo*.

Dans de rares cas, il peut y avoir un motif scientifique comme par exemple une activation métabolique insuffisante *in vitro*, ou l'implication de conditions spécifiques telles que les réactions dans le tractus gastro-intestinal ou encore la similitude structurale avec des substances mutagènes/cancérogènes connues pour exiger des essais *in vivo* même en cas de résultats négatifs *in vitro*.

Pour les substances génotoxiques et cancérigènes ajoutées délibérément qui engendrent des impuretés, des métabolites et des produits de dégradation à de faibles doses d'exposition, le groupe scientifique de l'EFSA a clarifié récemment son orientation. L'approche par un seuil de préoccupation toxicologique peut être utile lors de l'évaluation de la génotoxicité pour des substances de faible exposition telles que les impuretés, les métabolites et les produits de dégradation des substances délibérément ajoutées pour lesquelles les données de génotoxicité peuvent être indisponibles. Le groupe scientifique a conclu que pour le seuil de préoccupation toxicologique de 0,15 µg/jour, il y a une probabilité élevée de protection contre les effets cancérigènes génotoxiques et que c'était également susceptible de couvrir les effets héréditaires.

Les données de génotoxicité ne sont pas toujours nécessaires pour les impuretés, les métabolites et produits de dégradation des substances délibérément ajoutées dans les denrées alimentaires et les aliments pour lesquels les expositions humaines sont au-dessous du seuil de préoccupation toxicologique de 0,15 µg/jour. Cependant, le groupe scientifique de l'EFSA préconise de ne pas utiliser le seuil de préoccupation toxicologique pour les substances pour lesquelles la législation de l'UE exige la présentation de données sur la toxicité, ainsi les données sur la génotoxicité seraient requises pour tous les additifs.

ii. TESTS DE GENOTOXICITE : APPROCHE A PLUSIEURS NIVEAUX

L'approche par niveau pour examiner le potentiel génotoxique *in vitro* permet de voir si ce potentiel s'exprime *in vivo*. Il est recommandé de réaliser une batterie de tests *in vitro* qui déterminent les dangers d'une génotoxicité possible.

Le niveau 1 des tests est obligatoire pour tous les additifs alimentaires. Toutefois, comme on l'a dit précédemment, la marge d'exposition ou le seuil de préoccupation toxicologique peuvent être suffisants pour les impuretés, les métabolites et les produits de dégradation des additifs alimentaires. Un résultat positif au niveau 1 exige un suivi de niveau 2.

Les tests de niveau 2 déterminent si le danger est exprimé *in vivo*. Il y a de nombreuses raisons pour lesquelles le potentiel génotoxique peut ne pas être observé *in vivo*. Ainsi en cas de résultats négatifs il est essentiel de démontrer l'exposition du tissu soit par toxicité directe soit à l'aide de données cinétiques. Un résultat négatif valide du niveau 2 est considéré comme indiquant une absence de génotoxicité *in vivo*. A contrario, si le résultat du niveau 2 est positif il est généralement supposé que le composé est génotoxique pour les cellules somatiques et qu'il sera également potentiellement cancérigène et mutagène pour les cellules germinales. Ces composés ne sont donc pas considérés acceptables comme additifs alimentaires.

NIVEAU 1 : BATTERIE DE TESTS DE BASE

En accord avec les recommandations, les deux tests *in vitro* suivants sont requis dans le cadre du premier niveau des tests de génotoxicité :

- **Test de mutation génique reverse** sur des bactéries (guide des tests OCDE n° 471), et
- **Test *in vitro* du micronoyau** sur cellules de mammifères (guide des tests OCDE n°487).

Cette combinaison de tests remplit les exigences de base pour couvrir les trois critères d'évaluation génétique avec le nombre d'essais minimum.

Le **test de mutation génique reverse** sur des bactéries couvre les mutations génétiques *in vitro*.

Le **test *in vitro* du micronoyau** couvre les aberrations chromosomiques à la fois structurelles et numériques.

Il peut exister des circonstances spécifiques qui impliquent des changements dans les essais préconisés par le groupe scientifique. Dans de tels cas, une justification scientifique devra être fournie.

Dans le cas de résultats positifs aux tests de la batterie de base, il est possible que d'autres tests *in vitro* soient appropriés pour optimiser les expérimentations *in vivo*, ou fournir d'autres informations utiles sur les mécanismes.

Dans les cas où tous les critères d'évaluation *in vitro* sont clairement négatifs à la suite d'essais adéquatement réalisés, il peut être conclu avec un degré raisonnable de certitude que la substance ne présente pas de risque génotoxique.

Dans le cas de résultats non concluants, contradictoires, ou de résultats équivoques des tests *in vitro*, il peut être approprié d'effectuer d'autres essais *in vitro*. Ces tests supplémentaires se déroulent soit par la répétition d'un test déjà mené, éventuellement dans des conditions différentes, ou par une conduite d'un autre essai *in vitro*, pour tenter de résoudre la situation.

NIVEAU 2 : SUIVI DES RESULTATS DES TESTS DE LA BATTERIE DE BASE

Avant d'entreprendre obligatoirement la suite des résultats positifs *in vitro* par des tests *in vivo*, les résultats des tests *in vitro* doivent être revus. Il est aussi important que d'autres données pertinentes sur le fond, telles que des informations sur la réactivité chimique de la substance, la biodisponibilité, le métabolisme, la toxicocinétique, et toutes les spécificités des organes cibles, soient étudiées.

Les informations supplémentaires qui sont susceptibles d'être utiles peuvent provenir d'alertes structurelles et de la comparaison à des substances de structure voisine. Il peut être possible après ces comparaisons d'aboutir à la conclusion qu'il faut traiter la substance en tant que composé génotoxique *in vivo*. Si, après un tel examen, la décision prise est qu'il est nécessaire de procéder à des essais *in vivo*, les essais doivent être sélectionnés au cas par cas sur la base de jugement d'experts, avec une flexibilité dans le choix du test, guidé par l'ensemble de données disponibles pour la substance.

Les essais *in vivo* doivent porter sur des critères d'évaluation identifiés comme génotoxiques positifs *in vitro* et sur des organes ou tissus cibles. Il est nécessaire, pour l'interprétation des résultats négatifs, de prouver, soit à partir de l'essai lui-même, soit à partir d'études toxicocinétiques ou encore à partir d'étude de toxicité à dose répétée, que les tissus cibles ont été exposés à la substance d'essai et/ou à ses métabolites.

L'approche des tests *in vivo* devrait être effectuée par étape. Si le premier test est positif, aucun autre essai n'est nécessaire et la substance sera considérée comme un composé génotoxique *in vivo*. Si le test est négatif, il peut être possible de conclure que la substance n'est pas un composé génotoxique *in vivo*. Toutefois, dans certains cas, un deuxième essai *in vivo* peut être nécessaire, il y a des situations où plus d'un critère d'évaluation est positif dans les tests *in vitro* alors un essai *in vivo* sur un deuxième critère d'évaluation peut alors être nécessaire si le premier test s'avère négatif.

Il peut également être nécessaire de procéder à un essai *in vivo* sur un autre tissu si, par exemple, il devient apparent que la substance n'atteint pas le tissu cible dans le premier essai. La combinaison de l'évaluation de différents critères dans différents tissus du même animal *in vivo* devrait être considérée.

Conformément à la recommandation les tests suivants sont adaptés aux essais *in vivo* :

- **Le test *in vivo* du micronoyau** (guide test OCDE n°474),
- **Le test des comètes *in vivo*** (il n'y a pas de référence guide test OCDE à l'heure actuelle; des protocoles reconnus internationalement sont disponibles⁸, et
- **Le test de mutations génétiques** des cellules de rongeurs transgéniques (guide test OCDE n°488).

Le test *in vivo* du micronoyau couvre les critères d'évaluation des aberrations chromosomiques structurelles et numériques, c'est un suivi approprié pour des substances clastogènes et aneugènes *in vitro*. Actuellement seule le guide des tests de l'OCDE considère le sang périphérique et la moelle osseuse comme des tissus cible. Il peut y avoir des circonstances dans lesquelles l'essai *in vivo* d'aberration chromosomique sur moelle osseuse de mammifères (guide test OCDE n°475) peut être une alternative. Le groupe scientifique note que les effets génotoxiques (par exemple dans la partie haute du tube digestif) ne peuvent pas être exclus uniquement sur la base de l'inactivité de la moelle osseuse.

Le test des comètes *in vivo* est considéré comme un indicateur utile en termes de sensibilité aux substances qui sont susceptibles de causer des mutations génétiques et/ou des aberrations chromosomiques structurelles *in vitro* et qui peuvent affecter beaucoup de tissus.

Le test de mutations génétiques des cellules de rongeurs transgéniques peut détecter des mutations ponctuelles et des petites suppressions sans restrictions tissulaires.

Lorsque les résultats *in vivo* et *in vitro* ne sont pas conformes, les différences devraient être précisées au cas par cas. Par exemple, dans le test *in vivo* du micronoyau, certaines substances peuvent ne pas atteindre la moelle osseuse en raison de la faible biodisponibilité ou d'une distribution tissu/organe spécifique. Dans certains cas, par exemple, lorsqu'il est connu que la substance d'essai est métabolisée dans le foie et que les métabolites réactifs formés sont de trop courte durée de vie pour parvenir à la moelle osseuse, même la démonstration de la biodisponibilité de la substance mère dans la moelle osseuse n'indique pas que la moelle osseuse est une cible appropriée pour ses métabolites.

Normalement, si au cours d'études convenablement menées avec des mesures appropriées dans les tests *in vivo* les résultats obtenus sont négatifs, alors il peut être conclu que la substance n'est pas un composé génotoxique *in vivo*. Si les résultats de l'essai *in vivo* sont positifs, alors il peut être conclu que la substance est un composé génotoxique *in vivo*

⁸voir par exemple :<http://cometassay.com>

SUIVI DES RESULTATS DU NIVEAU 2 PAR DES ETUDES DE CANCEROGENICITE ET DES ESSAIS SUR LES CELLULES GERMINALES

Le Groupe Scientifique estime qu'une étude de cancérogénicité convenablement menée et optimisée peut démontrer qu'un composé génotoxique *in vivo* ne donne pas lieu systématiquement à de la carcinogénicité. Toutefois, les mutations dans les cellules somatiques sont également connues pour être responsables d'une variété de maladies génétiques. En outre, un tel composé génotoxique *in vivo* peut rendre une cellule germinale mutagène et il est reconnu que les études de toxicité sur la reproduction ne couvrent pas tous les effets des cellules germinales. Le groupe scientifique a conclu qu'une substance qui est positive lors des tests dans les tissus somatiques *in vivo* serait normalement supposée atteindre les cellules germinales et être un agent mutagène de ces cellules, et donc potentiellement dangereux pour les générations futures. Dans la situation contraire, une substance qui est négative lors des tests dans les tissus somatiques *in vivo* est supposée être négative dans les cellules germinales.

En conséquence, le groupe scientifique a conclu que le test systématique pour la génotoxicité dans les cellules germinales n'est pas nécessaire.

Une preuve manifeste de génotoxicité dans les cellules somatiques *in vivo* doit être considérée comme un effet négatif en soi, même si les résultats des essais biologiques du cancer sont négatifs, car la génotoxicité est également impliquée dans d'autres maladies que le cancer.

Il n'y a pas de niveau 3 pour les tests de génotoxicité.

Passons maintenant aux études sur la toxicité. Par toxicité on entend la toxicité subchronique puis la toxicité chronique et la cancérogénicité.

d) ESSAIS DE TOXICITE

i. CONSIDERATIONS D'ORDRE GENERAL

Les différents objectifs des études de toxicité sur un additif alimentaire sont de fournir des informations : notamment sur les modifications liées au comportement de cet additif dans le sang, les urines, mais aussi sur les paramètres cliniques biochimiques, et les modifications histopathologiques brutes des organes et des tissus après une exposition prolongée à l'additif par voie orale. Les observations cliniques peuvent également fournir des informations sur les effets neurocomportementaux et neurofonctionnels provoqué par l'additif étudié.

Les études sur la toxicité subchronique établissent souvent le profil toxicologique principal de la substance, ce qui permet l'identification des dangers en fournissant des informations sur les organes cibles et les tissus touchés, sur la nature et la gravité des effets, mais aussi la caractérisation des dangers avec les relations dose-réponse. Ces études doivent permettre de déterminer la BMD inférieure ou la DMSENO et sont utilisées pour l'estimation de la dose appropriée pour les études de toxicité chronique. Elles peuvent fournir des indications sur les besoins d'études supplémentaires pour certains effets, comme les effets neurotoxiques ou les effets immunologiques.

La toxicité subchronique est habituellement étudiée avec une seule espèce, normalement le rat, bien que d'autres espèces peuvent être utilisées, soit alternativement ou en outre. Une justification scientifique, par exemple comme les différences de métabolisme, doit être fournie pour le choix des espèces. Toutefois, si on a la preuve qu'il y a des différences toxicocinétiques qui remettraient en cause l'adéquation entre le choix du modèle animal et la situation de l'homme, les essais devront être effectués avec une autre espèce adéquate.

Pour les études de toxicité chronique et subchronique ainsi que pour les études de carcinogénicité, la dose la plus élevée doit normalement être choisie pour identifier les principaux organes cibles et les effets toxiques tout en minimisant les souffrances, la toxicité sévère, la morbidité, ou la mort des animaux de laboratoire. Pour les additifs alimentaires, qui sont relativement non toxiques, il peut être impossible pour des raisons de bien-être des animaux d'identifier un tel niveau de dose de manière significative.

La dose la plus élevée dans les études de toxicité chronique ou dans les études de cancérogénicité, dénommée la dose maximale tolérée (DMT), doit normalement être choisie afin d'obtenir des preuves de la toxicité, comme le montre par exemple, une diminution du gain de poids corporel (environ 10 %). Dans le cas d'un additif alimentaire donné via le régime alimentaire, la dose la plus élevée ne doit normalement pas dépasser 5% du régime alimentaire, afin d'éviter les déséquilibres nutritionnels. Cette dose supérieure est acceptable même si aucune toxicité n'est produite.

ii. TOXICITE SUBCHRONIQUE

En ce qui concerne le niveau 1, une étude de toxicité subchronique doit normalement être effectuée chez les rongeurs sur une période d'au moins 90 jours. Elle peut être modifiée pour inclure l'évaluation de certains paramètres supplémentaires ce qui est décrit dans une directive plus récente sur l'étude de la toxicité orale chez les rongeurs par doses répétées de 28 jours. Les paramètres supplémentaires mettent davantage l'accent sur des critères d'évaluations qui concernent l'évaluation des cycles œstraux par exemple, mais aussi les perturbateurs du système endocrinien, (avec la détermination des hormones thyroïdiennes, l'autopsie et l'histopathologie de tissus qui sont les indicateurs des effets sur le système endocrinien). La modification de l'étude sur 90 jours doit permettre l'identification des produits chimiques avec un potentiel neurotoxique, immunologique, ayant des effets sur les organes reproducteurs ou endocriniens, qui peuvent justifier des études plus approfondies. De précédentes études menées sur des périodes plus courtes peuvent fournir une indication des organes cibles et aider à la sélection des doses appropriées pour les études sur 90 jours. Des études de plus courte durée que 90 jours ne sont généralement pas suffisantes par elles-mêmes pour l'évaluation des potentiels de toxicité subchronique.

iii. LA TOXICITE CHRONIQUE ET LA CANCEROGENICITE

Au niveau 2, une étude de toxicité chronique peut révéler des effets non évidents au cours des études sur la toxicité subchronique, ou alors elle peut confirmer les effets observés dans ces études avec la même ou peut-être une dose plus faible. La toxicité chronique d'un additif alimentaire peut être évaluée à l'aide des tests appropriés de l'OCDE n°452.

Sinon, l'utilisation d'un protocole combiné pour étudier la toxicité chronique et la cancérogénicité au sein de la même expérience est souvent appropriée dans les tests concernant les additifs alimentaires, conformément au guide des tests de l'OCDE n°453. Ce test combiné permet une plus grande efficacité en termes de temps et de coût par rapport à la conduite des deux études séparées, ceci sans compromettre la qualité des données. Une attention particulière doit toutefois être accordée aux principes de sélection de la dose lorsque l'on entreprend une étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénicité. Pour mener à bien une telle étude combinée, des animaux satellites suffisants seront normalement inclus dans la conception de l'étude pour permettre aux aspects des études de toxicité chronique d'être évalués, sans compromettre la partie cancérogénicité de l'étude.

Chez le rat, les études de toxicité chronique sont normalement effectuées sur une période de 12 mois. Les études de cancérogénicité doivent couvrir la majorité de la durée de vie des animaux, généralement 24 mois chez le rat et 18 ou 24 mois chez la souris, conformément au guide des tests de l'OCDE n°453. Les études d'exposition *in utero* ne sont pas requises dans les études de cancérogénicité sauf considérations spécifiques qui suggèrent le contraire.

Les informations provenant de ces études doivent inclure les enquêtes histopathologiques et les observations cliniques y compris ophtalmologiques, ainsi que les mesures de poids corporel, la consommation de nourriture et d'eau et l'efficacité alimentaire, faites à intervalles appropriés, comme cela est spécifié dans les lignes directrices de l'OCDE. En ce qui concerne les additifs pour lesquels les tests de toxicité subaiguë ou subchronique précédents indiquaient leur potentiel à causer des effets neurofonctionnels ou neurocomportementaux, d'autres enquêtes sur de tels effets doivent être réalisées à l'aide de méthodologie appropriée.

L'examen microscopique doit couvrir tous les organes et tissus de l'organisme. Il est toutefois acceptable d'examiner un seul animal contrôle ayant reçu la dose la plus élevée seulement pour les changements microscopiques, à condition qu'aucun changement pathologique liés au traitement ne soient observés dans le groupe traité à la plus forte dose. Les tissus provenant des groupes des doses inférieures doivent toujours être conservés dans le cas où un examen approfondi serait nécessaire.

Les études de cancérogénicité et de toxicité chronique sont habituellement réalisées avec une seule espèce, le rat. Toutefois, traditionnellement, les tests de cancérogénicité pour les additifs alimentaires sont menés avec deux espèces, le rat et la souris. Au cours de ces dernières années le débat a été considérable, en particulier au sein de l'International Conference of Harmonisation (ICH), sur l'intérêt de conserver les deux espèces de rongeurs dans l'approche de la cancérogénicité et sur la poursuite de l'utilisation de la souris comme deuxième espèce. À la suite de ce débat, un certain nombre d'études ont été réalisées pour évaluer l'apport relatif du rat et de la souris dans ces études et si l'utilisation des rats ou des souris seuls entraînerait une perte considérable d'informations nécessaires à l'évaluation des risques. Ainsi les résultats ont conduit à la suggestion qu'il n'y a pas besoin de conduire en routine deux études de cancérogénicité à long-terme chez deux espèces de rongeurs ; le rat est l'espèce préférée pour le test.

iv. STRATEGIES DES TESTS DE CANCEROGENICITE

Le guide des tests de l'OCDE n°451 indique qu'avant d'effectuer les études de cancérogénicité, toutes les données disponibles doivent être évaluées. Ces données incluent l'identité, la structure chimique et les propriétés physico-chimiques de l'additif. Les résultats de tous les tests de toxicité *in vitro* ou *in vivo* y compris les essais sur la génotoxicité; l'utilisation prévue et le potentiel de l'exposition humaine doivent aussi être fournis. De plus grâce aux données sur la relation structure-activité : la mutagénicité, la génotoxicité, la cancérogénicité ainsi que d'autres données toxicologiques de substances ayant une structure voisine sont importantes. Les données toxicocinétiques disponibles (dose unique et aussi la cinétique des doses répétées) et les données provenant de plusieurs autres études d'exposition sont aussi nécessaires.

L'évaluation de la cancérogénicité ne doit être effectuée qu'après avoir obtenu des informations préliminaires sur la toxicité des 90 jours et/ou des tests de toxicité à plus long terme. Dans le cas de réactions cancérogènes démontrées dans cette étude, des informations supplémentaires sur les mécanismes d'action et sur l'ensemble des données de toxicocinétique sont habituellement essentielles pour l'évaluation des risques, tant à l'égard de l'extrapolation à l'Homme que pour la détermination possible d'un seuil génotoxique des non-cancérogènes.

V. APPROCHE A PLUSIEURS NIVEAUX DE TESTS DE TOXICITE

Le niveau 1 pour les tests de toxicité se compose d'une modification du test de toxicité sur 90 jours (guide test de l'OCDE n°408 avec les paramètres étendus de l'OCDE n°407) qui doit permettre l'identification des produits chimiques ayant un potentiel neurotoxique, des effets immunologiques ou des effets sur les organes de la reproduction ou des effets endocriniens. Ces effets peuvent justifier des études plus approfondies de niveaux supérieurs. Les résultats de la toxicité orale par doses répétées sur 90 jours peuvent être utilisés pour identifier la BMD inférieure ou la DMSENO.

Dans le cas des additifs alimentaires pour lesquels les tests toxicocinétiques de niveau 1 indiquent un manque de disponibilité systémique, les études de toxicité de niveau 1 doivent rechercher les effets pathologiques et physiologiques dans le tractus gastro-intestinal. Les effets sur la fonction gastro-intestinale et sur la tolérance des composés non absorbés doivent également faire l'objet d'enquêtes.

Le niveau 2 des études sur la toxicité chronique (12 mois) et sur la cancérogénicité au sein d'une seule espèce : généralement le rat, se réalise soit par deux études distinctes (guide des tests de l'OCDE n°452 et n°451), soit par l'étude combinée (guide des tests de l'OCDE n°453). Les études de cancérogénicité sur une deuxième espèce ne sont déclenchées que par des résultats équivoques avec l'espèce privilégiée ou si les conclusions sont spécifiques à cette espèce ou encore par des observations d'études spécialisées réalisées pour enquêter sur le mode d'action ou le mécanisme de la toxicité ou la cancérogénicité observé.

Au cours des dernières décennies, plusieurs modèles de remplacement incluant les épreuves à court terme avec des modèles de souris transgéniques ont été développés pour ajouter ou affiner les essais biologiques de cancérogénicité classiques, ces modèles peuvent fournir des informations appropriées pour les études du niveau 3. Bien que ce ne soit pas un remplacement complet des rongeurs pour les essais biologiques de cancérogénicité sur 2 ans, les modèles de souris transgéniques sont un affinement et peuvent entraîner une réduction significative de l'utilisation des animaux d'expérimentation.

Le niveau 3 peut également inclure des tests spécialisés pour démontrer la neurotoxicité, l'immunotoxicité ou les effets endocriniens. Le but des enquêtes sur les mécanismes et les modes d'action est de déterminer la pertinence des effets observés chez les espèces à l'essai par rapport à leur mode d'action chez l'Homme.

e) REPROTOXICITE ET TOXICITE DE DEVELOPPEMENT

i. CONSIDERATIONS D'ORDRE GENERAL

Les additifs alimentaires montrant au cours des tests toxicocinétiques une disponibilité systémique doivent être testés pour la reprotoxicité. De plus des études de toxicité sur le développement doivent être réalisées.

L'objectif des études de reprotoxicité est de fournir des informations sur les effets et la puissance des additifs alimentaires sur la libido mâle et femelle, la fécondité, la capacité des femmes à mener la grossesse à terme, sur l'allaitement maternel et les soins pour les jeunes, sur la survie prénatale et postnatale, la croissance, le développement fonctionnel et comportemental de la progéniture, sur la capacité de reproduction de la progéniture et d'identifier par un examen histologique les principaux organes cibles de la toxicité (y compris les organes de la reproduction) chez les parents et les enfants.

L'objectif majeur d'une étude de toxicité sur le développement prénatal est d'identifier le potentiel d'une substance à causer la mort, des effets tératogènes ou d'autres effets toxiques sur l'embryon et le fœtus. Ceci est réalisé par l'examen des résorptions⁹ ou des décès embryonnaires et fœtaux, du poids du fœtus, du sexe ratio, et de la morphologie externe, viscérale et squelettique. L'exposition à un additif, au stade prénatal via la mère et au stade postnatal via le lait maternel peut également altérer le développement et les fonctions postnatales, y compris les fonctions neurologiques, comportementales, immunologiques, et les activités endocrines.

Pour savoir si des tests sont nécessaires pour la reprotoxicité, et pour la toxicité sur le développement il est nécessaire d'examiner les informations disponibles sur les données de toxicité (chronique et subchronique) et sur la toxicocinétique. De plus, pour les études de toxicité sur le développement, il conviendrait également de savoir si la substance peut ou pas traverser la barrière placentaire. Ces informations ne sont pas facilement disponibles, puisque les études ADME n'incluent pas systématiquement des animaux gravides.

⁹ Représente un arrêt précoce de la gestation.

ii. APPROCHE A PLUSIEURS NIVEAUX POUR LES TESTS DE TOXICITE SUR LE DEVELOPPEMENT ET LA REPROTOXICITE

NIVEAU 1

Les données des tests de toxicité subchronique de niveau 1 sont pertinentes lorsque l'on considère leur nécessité pour les tests de reproduction et de développement de niveau 2

L'étude de toxicité de la dose orale répétée sur 90 jours n'offre que des informations limitées sur la reprotoxicité et aucune information concernant la toxicité sur le développement. Elle peut informer des effets sur les organes de la reproduction et, si c'est évalué sur le cycle oestral, mais elle n'évalue pas la fécondité et l'ensemble du cycle de reproduction à partir de l'exposition *in utero*, de la maturité sexuelle à la conception, la gestation, et le développement prénatal et postnatal.

Si le niveau 1 des études toxicocinétiques montre que la substance est disponible de manière systémique dans l'espèce d'essai ou soupçonnée d'être disponible de manière systémique chez les humains, le niveau 2 des tests pour la reprotoxicité, ou pour la toxicité sur le développement est nécessaire. Les indications des effets sur les organes génitaux ou les paramètres du test de toxicité orale sur 90 jours déclenchent également le niveau 2 des tests de toxicité influant sur la reproduction et le développement.

Quand l'absorption est négligeable, le niveau 2 des études de toxicité pour la reproduction et le développement n'a pas à être effectué.

NIVEAU 2

Le niveau 2 des essais de reprotoxicité et de la toxicité du développement comprend une étude de toxicité sur le développement prénatal (guide des tests de l'OCDE n°414) chez le lapin et une Etude Etendue de Toxicité pour la Reproduction sur une Génération (nommée Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study : EOGRTS en anglais, guide test de l'OCDE n°443).

Les cohortes de l'évaluation préliminaire ayant subi des évaluations spécifiques supplémentaires pour plusieurs autres critères devraient être systématiquement incorporées dans l'EOGRTS. Lors de l'évaluation des additifs existants, le groupe scientifique propose de considérer une étude multi-génération, au lieu d'une EOGRTS.

Dans l'EOGRTS, l'administration de la substance d'essai doit être normalement via les aliments ou par gavage oral à la fois chez les animaux mâles et femelle sexuellement matures couvrant une période de pré-accouplement défini (minimum de 2 semaines) et une période d'accouplement de deux semaines. Les parents mâles doivent être traités au moins jusqu'au sevrage de la F1 (première génération), pour un minimum de 10 semaines, et les parents femelles pendant la grossesse et l'allaitement jusqu'au sevrage de la F1.

Le dosage des descendants F1 doit commencer au moment du sevrage et continuer jusqu'à la date prévue de l'autopsie à l'âge adulte. Les essais doivent être conduits avec une espèce de laboratoire uniquement, principalement des rongeurs. Le rat est le choix d'espèce préféré, à condition qu'un examen minutieux ait été fait en ce qui concerne toutes les autres informations disponibles. Selon ces informations, d'autres espèces peuvent être utilisées, à condition que la justification soit décrite par le demandeur.

L'EOGRTS (guide des tests de l'OCDE n°443) chez le rat fournit des renseignements sur les étapes spécifiques de la vie non couvertes par les autres études de toxicité. La fécondité, les fonctions de reproduction, à court terme et à plus long terme les effets sur le développement après l'exposition pendant la grossesse, l'allaitement, les phases pré pubères ainsi que les effets sur les juvéniles et la progéniture sont évalués, en intégrant efficacement plusieurs critères d'évaluation qui couvrent l'ensemble du cycle de reproduction (de la gamétogenèse à la maturation de la génération suivante) ainsi qu'une évaluation préliminaire supplémentaire de plusieurs critères spécifiques (c'est-à-dire la neurotoxicité sur le plan du développement et le développement de l'immunotoxicité).

Selon la ligne directrice du test OCDE n°443, les paramètres sélectionnés pour être mesurés entrent dans les catégories suivantes :

- Critères d'évaluation de reproduction
- Critères d'évaluation de développement (pré et postnatal)
- Critères d'évaluation spécifiques (la neurotoxicité sur le plan du développement, l'immunotoxicité et la perturbation endocrinienne)

Il est nécessaire de se concentrer sur le développement physique, fonctionnel et comportemental chez les animaux exposés depuis le début de l'embryogenèse jusqu'à l'âge adulte. Les observations pertinentes comprennent généralement le poids corporel des petits, les étapes de pré-sevrage du développement physique et fonctionnel, y compris le développement de réflexe, le début de la maturité sexuelle, les fonctions sensorielles et locomotrices, et certaines indications de la capacité cognitive (l'apprentissage et la mémoire).

Le protocole de l'EOGRTS comprend des critères d'évaluation, appelé "déclencheurs" par exemple : la fécondité, l'évaluation chez F1 du cycle oestral, les étapes du développement de F1, la survie des petits après la naissance, les malformations de F1, l'indice des naissances vivantes de F1 et le poids corporel, qui peuvent être utilisés pour déterminer si l'évaluation de la deuxième génération (F2) est nécessaire.

Lorsque ces déclencheurs sont positifs, l'EOGRTS peut être étendue pour inclure la génération F2, ceci pour aider à clarifier les résultats douteux ou de fournir une caractérisation plus poussée sur la fertilité dans l'accouplement de F1.

NIVEAU 3

Dans l'élaboration des tests appropriés de niveau 3, une approche au cas par cas doit être adoptée avec une attention particulière accordée aux questions de bien-être des animaux. Les tests de niveau 3 sont déclenchés en fonction des résultats attendus au niveau 2 et pourraient comprendre des études supplémentaires pour par exemple les perturbateurs endocriniens, la neurotoxicité sur le plan du développement (guide test de l'OCDE n°426), etc.

5. ETUDES SUPPLEMENTAIRES

En plus des domaines de base pour l'évaluation de la toxicité, le groupe scientifique de l'EFSA a estimé que d'autres essais peuvent être nécessaires pour permettre une évaluation adéquate du risque. Ces études examinent généralement des processus biologiques qui peuvent ne pas être pleinement pris en compte dans les principaux domaines d'évaluation.

D'autres études pertinentes et utiles pour évaluer le risque et l'établissement de la sécurité d'un additif peuvent être réalisées comme des études sur l'immunotoxicité, l'hypersensibilité et l'intolérance alimentaire, ainsi que des études sur la neurotoxicité, les activités endocrines, les mécanismes et les modes d'action.

a) IMMUNOTOXICITE, HYPERSENSIBILITE, ALLERGIE ET INTOLERANCE ALIMENTAIRE

Chez les individus exposés, les additifs alimentaires peuvent interagir avec le système immunitaire de plusieurs façons et induire des modifications dans la réponse immunitaire entraînant soit une immunosuppression soit une immunostimulation. L'immunostimulation peut entraîner des réactions d'hypersensibilité, y compris des maladies auto-immunes et des allergies.

i. L'IMMUNOTOXICITE

Les données expérimentales préliminaires indiquant un effet sur le système immunitaire peuvent être obtenues à partir de la stratégie de niveau 1 et niveau 2 des essais sur la toxicité ((sub)chronique), et celles-ci peuvent déclencher d'autres études de niveau 3 évaluant l'immunotoxicité.

L'approche par niveau des tests décrite dans le guide de l'EFSA comprend, au niveau 1, une étude de 90 jours chez le rat. Cette étude constitue un examen de l'effet de l'additif alimentaire sur un certain nombre de paramètres qui peuvent être le signe d'un effet immunotoxique ou immunomodulateurs. Il s'agit notamment : du changement de poids de la rate et du thymus par rapport au poids du corps en l'absence d'une toxicité manifeste. Mais aussi de modifications histopathologiques dans d'autres organes du système immunitaire (par exemple, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, etc.). Ainsi que des changements des protéines sériques, telle que l'albumine et dans le profil hématologique des animaux, en particulier dans les lymphocytes et dans les chiffres totaux et différentiels des globules.

Les effets peuvent être confirmés ou constatés pour la première fois au niveau 2 des études et notamment durant l'EOGRTS, mais aussi pendant les études de toxicité chronique/cancérogénicité. Dans l'EOGRTS, une cohorte d'animaux est spécifiquement dédiée à évaluer l'impact potentiel de l'exposition sur le système immunitaire en développement. Dans les études de toxicité subchronique et chronique, les données de chimie hématologique et clinique sont généralement fournies, avec l'analyse phénotypique des cellules spléniques (T-, B-, NK-cellules) et l'analyse des cellules de la moelle osseuse.

L'EOGRTS fournit des informations supplémentaires sur les premiers anticorps IgM créés en réponse à un antigène dépendant des cellules T, tels que les globules rouges de moutons, ou de l'hémocyanine de patelle.

L'évaluation du potentiel d'un additif alimentaire à affecter le système immunitaire peut être fondé sur une évaluation intégrée des résultats obtenus à partir de ces études de toxicité (niveaux 1 et 2). Si ces résultats indiquent que l'additif alimentaire a un tel potentiel, le niveau 3 des études devrait être pris en considération. Il est normalement conçu pour étudier les mécanismes sous-jacents des effets observés et/ou leur importance biologique.

Les études de niveau 3 peuvent inclure des fonctions spécialisées, les mécanismes d'action, et les modèles d'études des maladies. Le groupe scientifique note qu'il n'y a aucune ligne directrice de l'OCDE pour ces longues études spécialisées, mais l'International Programme on Chemical Safety (IPCS), propose des nombreux éléments à inclure à ces études.

ii. ALLERGIE

Une réaction allergique à un additif peut être induite par la présence d'éléments allergènes ou de résidus, en particulier, les protéines, ou parce que l'additif proprement dit est un allergène (par exemple une protéine ou un peptide) ou est capable d'agir comme un haptène¹⁰.

À l'heure actuelle, il n'y a pas d'études validées sur des animaux de laboratoire qui permettrait d'évaluer le potentiel d'une substance à causer des réactions allergiques chez les individus sensibles après une exposition orale. Des études sur la sensibilisation par exposition cutanée ou par inhalation peuvent fournir des informations pertinentes sur les dangers possibles d'une exposition professionnelle à des additifs et elles peuvent être utiles pour évaluer la sécurité des consommateurs même si leur pertinence vis-à-vis des allergies par voie orale reste peu claire. Les données disponibles en double aveugle, ou le « prick test » chez les humains doivent être utilisés. Ces données peuvent être déjà disponibles, par exemple dans le cas où l'additif alimentaire a déjà été étudié pour d'autres recueils.

Lorsque l'additif est un allergène potentiel (par exemple une protéine ou un peptide) ou s'il contient des résidus de protéines ou d'autres molécules potentiellement connues comme allergènes, les principes établis par l'EFSA doivent être suivis selon l'évaluation des éléments allergènes. Ces principes de la détermination de l'allergénicité comprennent l'enquête des aspects structurels de la teneur en protéines ou peptides, l'approche *in silico*, les liaisons des IgE et les méthodes cellulaires, et les techniques de profilage sur des modèles animaux.

¹⁰ Substance non protéique qui, combinée à une matière protéique lui confère les qualités d'un antigène

Aucune méthode expérimentale simple ne donne d'éléments déterminants pour l'allergénicité et les réactions allergiques. Une méthode par le poids de la preuve¹¹ en tenant compte de toutes les informations obtenues à partir de diverses méthodes d'essais est recommandée.

Lorsque que l'on a identifié chez un additif alimentaire un potentiel à provoquer une allergie, il a été accepté que définir un seuil ou la NOAEL pour de tels effets est difficile. Différents seuils existent pour l'induction et la découverte de la réponse allergique avec des réactions idiosyncratiques¹². Par conséquent, le groupe scientifique prendra un tel effet négatif en compte au cas par cas.

iii. LES REACTIONS D'INTOLERANCE

Les réactions d'intolérance envers les additifs alimentaires ne sont pas d'origine immunologique. Elles peuvent être dues à des spécificités métaboliques génétiquement définies ou encore à d'autres causes indéfinies. Ces réactions sont médiées par des substances actives telles que des amines biologiquement actives, l'histamine ou la tyramine. De telles réactions sont difficiles à prédire et reposent pour l'essentiel sur des études humaines par rapports aux observations des effets néfastes.

À l'heure actuelle, il n'y a aucune validation expérimentale de méthode *in vitro* et/ou *in vivo* disponible qui permettrait d'évaluer le potentiel d'une substance à provoquer des réactions d'intolérance chez les personnes sensibles après une exposition par voie orale. En outre, il n'est pas possible d'entreprendre des études cliniques d'une puissance suffisante avant la commercialisation. Les données de surveillance post-AMM peuvent identifier d'éventuelles personnes sensibles.

iv. LA NEUROTOXICITE

Les indications initiales du potentiel neurotoxique de la substance d'essai sont obtenues par l'intermédiaire de l'étude de toxicité sur 90 jours (niveau 1 des tests de toxicité). Les autres informations, telles que le criblage des résultats, le lien entre la structure et l'activité ou les propriétés physico-chimiques indiquant tout potentiel neurotoxique doivent également être examinés.

Quand l'indication initiale d'un potentiel neurotoxique est vue au niveau 1, d'autres tests de neurotoxicité (guide des tests de l'OCDE n°424) doivent être réalisés. Ces tests ont pour objectif de confirmer ou de caractériser (c'est à dire quantifier) le potentiel neurotoxique induit en réponse à la substance d'essai et doivent être effectués au cas par cas. Les informations provenant d'autres études, doivent également être envisagées afin d'améliorer la conception par rapport à la sélection de dose afin de contrer les effets de confusion dus à la toxicité générale. D'autres études spécialisées peuvent également être effectuées pour élucider les mécanismes d'action ce qui permet d'extrapoler de l'animal à l'Homme et ainsi caractériser et compléter l'évaluation des risques.

¹¹ Le poids de la preuve d'un résultat scientifique quantifie le degré avec lequel ce résultat s'approche de la réalité. Il ne s'agit pas d'une mesure absolue, mais plutôt d'un jugement de valeur relatif permettant de classer les résultats les uns par rapport aux autres, en fonction de leur fiabilité théorique.

¹² Disposition particulière de l'organisme à réagir de façon inhabituelle à un médicament ou à une substance.

Le niveau 1 des tests de toxicité, qui correspond à une étude de 90 jours chez le rat, comporte une enquête sur l'effet de l'additif alimentaire sur un certain nombre de paramètres qui peuvent être le signe d'un effet neurotoxique. Elles comprennent : les changements de signes cliniques, une batterie d'observations fonctionnelles, l'activité motrice et le poids de l'activité cérébrale par rapport à leur poids corporel en l'absence de toxicité manifeste, ainsi que les modifications histopathologiques dans cet organe.

Les effets peuvent être confirmés ou, vu pour la première fois au niveau 2 des études, et notamment l'EOGRTS, mais aussi au cours d'études de toxicité chronique/cancérogénicité. Dans l'EOGRTS, une cohorte d'animaux est spécifiquement dédiée à évaluer l'impact potentiel de l'exposition sur le développement du système nerveux. Dans les études, les données sont établies à partir des observations cliniques, des évaluations du sursaut auditif, de l'activité motrice et de la neuropathologie des petits de la F1 et des animaux adultes.

L'évaluation du potentiel d'un additif alimentaire à affecter le système nerveux peut être fondée sur une évaluation intégrée des résultats obtenus à partir de ces études de toxicité (niveaux 1 et 2). Si ces résultats indiquent que l'additif alimentaire a un tel potentiel, des études supplémentaires de niveau 3 devraient être examinées au cas par cas. Elles sont normalement conçues pour étudier les mécanismes sous-jacents des effets observés et/ou leur importance biologique.

Les études de niveau 3 peuvent comprendre de plus vastes tests comportementaux et morphologiques dans le développement des études de neurotoxicité.

Intéressons-nous maintenant à un aspect peu connu des tests de sécurité effectués sur les additifs alimentaires. Nous allons exposer les deux types d'études réalisables chez l'Homme.

b) ÉTUDES HUMAINES

Des informations utiles pourraient être issues des études humaines menées avant ou après la commercialisation d'un additif alimentaire. De même, l'expérience acquise lors des enquêtes de sécurité des agents thérapeutiques peut être applicable dans certaines circonstances à des études humaines incluant des additifs alimentaires. Une batterie complète des tests de niveau 1 (cinétique, étude de 90 jours et de génotoxicité) donnerait des données probablement suffisantes pour l'évaluation de la sécurité pour une seule administration ou une administration répétée à court terme dans des études cliniques sous conditions contrôlées.

i. INDICATIONS POUR LES ETUDES VOLONTAIRES CHEZ LES HUMAINS

Les études sur les additifs alimentaires chez les humains ne doivent être effectuées que s'il y a suffisamment de données animales et d'autres études annexes qui démontrent l'innocuité probable chez l'Homme au niveau d'exposition proposé. Les études soumises doivent avoir des objectifs scientifiques clairs et des protocoles adéquats, incluant les dispositions d'examen en cas de survenue de résultats inattendus, et en respectant les normes éthiques et juridiques. Elles comprennent l'approbation par un examen ou par un organisme de recherche constitué de manière appropriée, l'adhésion aux principes du consentement éclairé par les bénévoles, et le maintien des dossiers ouverts pour toute inspection par les autorités compétentes.

ii. ETUDES TYPES POUR LES ETUDES HUMAINES SUR DES VOLONTAIRES

Les études menées chez des volontaires sont généralement de deux types :

- les études sur l'absorption, le métabolisme, la distribution et l'élimination,
- les études de tolérance.

Des études spéciales par exemple sur l'allergie, le comportement ou la fonction cognitive peuvent parfois être appropriées. Des études chez des sujets volontaires peuvent également être indiquées lorsque les connaissances sont nécessaires au sujet de sous-groupes spéciaux de la population générale qui peut être génétiquement prédisposée à une faible tolérance ou qui peuvent être particulièrement exposés à certains additifs. Des études sur l'ADME chez les humains permettraient d'améliorer considérablement la valeur prédictive des investigations traditionnelles chimiques, biochimiques et toxicologiques sur des animaux de laboratoire utilisés pour démontrer la sécurité.

La comparaison des résultats de ces études humaines avec ceux obtenus sur des animaux de laboratoire permet la validation de la base de données acquise dans les expérimentations animales et la détection des différences significatives entre les animaux et les humains, qui peuvent être d'importance pour l'interprétation de conclusions inhabituelles ou indésirables.

L'absorption gastro-intestinale doit être suivie de la détermination des niveaux sanguins à intervalles réguliers après administration, ce qui donne une idée de la biodisponibilité. Les informations sur la cinétique et le métabolisme après absorption peuvent être obtenus à partir de mesures dans le sang et les urines.

Les études chez l'Homme sont particulièrement appropriées pour examiner la tolérance d'une substance ou d'un produit alimentaire. Elles peuvent servir à enquêter sur des symptômes qui ne peuvent pas être étudiés chez les animaux (par exemple maux de tête, malaise gastro-intestinal). Ces études comprennent un examen physique, une chimie du sang, une analyse hématologique, une analyse urinaire et dans certains cas des tests de fonctionnement des organes. Dans le même temps, la surveillance des effets indésirables et l'enregistrement de leur nature, leur fréquence, leur intensité et la relation avec la dose doit être effectuée.

La mise sur le marché d'un additif alimentaire ne doit donc rien au hasard. Les règlements mis en place pour encadrer les évaluations de sécurité sont rigoureux et fournis. Ils sont ainsi censés permettre de limiter la présence d'additifs alimentaires nocifs sur le marché européen. Il y a tout de même une question qu'il faut mettre en exergue car les tests de sécurité demandés pour la mise sur le marché d'un additif sont effectués par l'industrie demandant cette même autorisation. Ainsi, on peut se demander si le manque d'indépendance de ces études influe parfois sur la véracité des résultats obtenus ? Et donc a fortiori, si tous les additifs alimentaires présents sur le marché européen et mondial sont véritablement sûrs ?

L'objectif de cette thèse est de comparer la législation encadrant les additifs alimentaires à celle encadrant les excipients pharmaceutiques car par extension les additifs alimentaires sont utilisés dans de nombreuses formulations pharmaceutiques comme l'aspartam ou encore les colorants. La sécurité des excipients pharmaceutiques est-elle plus sûre que celle des additifs alimentaires, ou est-elle semblable ? Il semblerait que de par leur appartenance au milieu médical (donc plus scientifique) les excipients pharmaceutiques soient plus sûrs. Qu'en est-il vraiment ? Nous allons essayer de répondre à ces questions dans la dernière et troisième partie de cette thèse.

PARTIE 3 : LES EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES, DEFINITION, REGLEMENTATION, EVALUATION.

I. DEFINITION DES EXCIPIENTS PHARMACEUTIQUES

Au sein d'une spécialité pharmaceutique achevée, tout composant autre que le principe actif peut être considéré comme un excipient pharmaceutique.

Bien que les excipients ne soient pas les substances pharmacologiquement actives de cette spécialité, ils jouent un rôle primordial dans l'élaboration du médicament tant au niveau de la conception, de la fabrication, de la conservation que de l'administration du médicament.

Ainsi, pour chaque réalisation d'un médicament, il est impératif d'acquérir une parfaite connaissance des excipients utilisés, notamment de leur toxicité, leur tolérance, leurs propriétés physico-chimiques mais aussi de leurs fonctionnalités et de leurs domaines d'application.

A. CARACTERE D'INERTIE

L'excipient pharmaceutique ne possède aucune action pharmacologique propre, il présente donc une inertie totale. Cette inertie doit principalement s'appliquer à trois composants : le principe actif, le conditionnement et le patient.

1. INERTIE DE L'EXCIPIENT VIS-A-VIS DU PRINCIPE ACTIF

C'est ce que l'on appelle l'inertie physico-chimique, c'est-à-dire que l'on doit éviter toute inhibition, diminution ou augmentation de l'activité du principe actif qui serait susceptible d'altérer son action ou encore d'induire une toxicité par ses produits de dégradation.

2. INERTIE DE L'EXCIPIENT VIS-A-VIS DU CONDITIONNEMENT

Ce problème se pose surtout pour les excipients liquides ou pâteux. Cette inertie est valable dans les deux sens : l'excipient ne doit pas dissoudre le conditionnement primaire, et dans le sens inverse, il ne doit pas y avoir d'absorption des composants du conditionnement primaire vers l'excipient et à fortiori vers le médicament lui-même.

3. INERTIE VIS-A-VIS DU PATIENT

Il est exigé une absence totale d'activité pharmacologique de l'excipient. Néanmoins certains excipients peuvent entraîner des réactions allergiques ou des intolérances individuelles, on parle d'excipients à effet notoire. Ces excipients nécessitent des précautions d'emploi pour certaines catégories de patients.

B. PRINCIPAUX ROLES DES EXCIPIENTS

Le rôle des excipients pharmaceutiques est très varié. Ils agissent autant pour faciliter l'administration du principe actif, que sur la stabilité et sur l'efficacité du principe actif. Nous allons répertorier de manière non exhaustive les principaux rôles des excipients pharmaceutiques.

1. FACILITER L'ADMINISTRATION DU PRINCIPE ACTIF

a) REALISATION DE LA FORME GALENIQUE

Pour exister un médicament doit être impérativement composé :

- D'un (ou plusieurs) principes actifs
- D'un (ou plusieurs) excipients

On nomme cette étape de formulation : la mise en forme galénique.

La mise en forme galénique nécessite que l'on choisisse des excipients qui répondent aux critères d'innocuité (cités plus haut), mais aussi que l'on choisisse des excipients compatibles avec le principe actif.

Lors de la formulation d'un médicament, le galéniste se retrouve confronté à différents problèmes.

Le plus connu est la dose infime de principe actif nécessaire à la fabrication d'un médicament. Il est donc impératif pour la bonne utilisation du médicament d'ajouter des excipients pour faciliter son administration, par exemple un diluant qui est un complément à un volume ou une masse pour permettre la manipulation et l'administration d'une faible quantité de principe actif (ex : principe actif 1g, excipients qsp 10g)

Parfois il existe des incompatibilités entre le principe actif et les barrières biologiques, ce qui complique la distribution des principes actifs. C'est par exemple le cas des solvants contenus dans les solutions injectables et buvables lorsque les principes actifs sont peu ou pas solubles dans l'eau. Dans ces cas-là on utilise des excipients liquides hydrophiles (eau purifiée, eau PPI, etc.) ou des excipients liquides lipophiles (huiles végétales, huile de vaseline) par exemple.

b) AMELIORATION D'UN PROCEDE DE FABRICATION

Lors de la fabrication d'un médicament, plusieurs problèmes peuvent apparaître. On peut citer par exemple la difficulté des poudres à s'écouler dans les matrices. Pour cela on peut utiliser des agents d'écoulement comme la silice pour les poudres, on peut aussi utiliser des lubrifiants comme l'acide stéarique pour les comprimés.

c) AMELIORATION DE L'ACCEPTABILITE DU MEDICAMENT

Il est aussi parfois nécessaire de masquer un goût désagréable ou une mauvaise odeur. C'est pour cela qu'il existe des aromatisants qui peuvent être naturels (huiles essentielles, concentré de jus, etc.) ou de synthèse (éthyle vanilline) par exemple, ou encore des édulcorants (aspartam). Il est possible d'utiliser des colorants, comme le rouge de betterave ou le rouge de cochenille, ce qui permet de faire mieux accepter les médicaments par le malade et donc on peut espérer une meilleure observance du traitement par le patient.

Certains patients (enfants, personnes âgées) ont du mal à déglutir les formes galéniques solides (comprimés, gélules) il est donc nécessaire d'élaborer une forme galénique liquide ou une forme galénique solide effervescente, qui sont plus facile à ingérer.

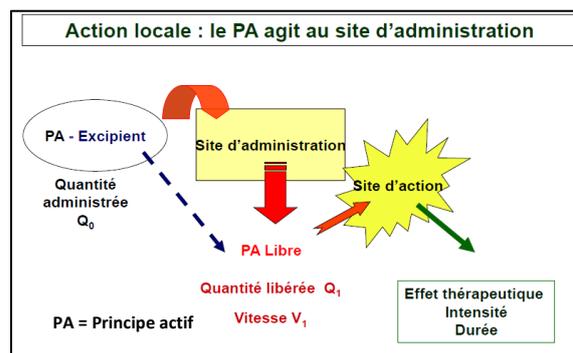
2. AMELIORER L'EFFICACITE DU PRINCIPE ACTIF

a) ACTION LOCALE

Au niveau local, un excipient pour pommade par exemple, facilitera la pénétration d'un principe actif au niveau de la peau.

Voyons à l'aide de la figure 6 explicatif comment l'excipient va améliorer l'efficacité du principe actif au niveau local.

Figure n°6 : Schéma explicatif de l'action d'un excipient agissant au niveau local¹⁶



L'excipient au niveau local influence sur la quantité libérée (Q_1) et sur la vitesse de cette libération (V_1).

b) ACTION SYSTEMIQUE

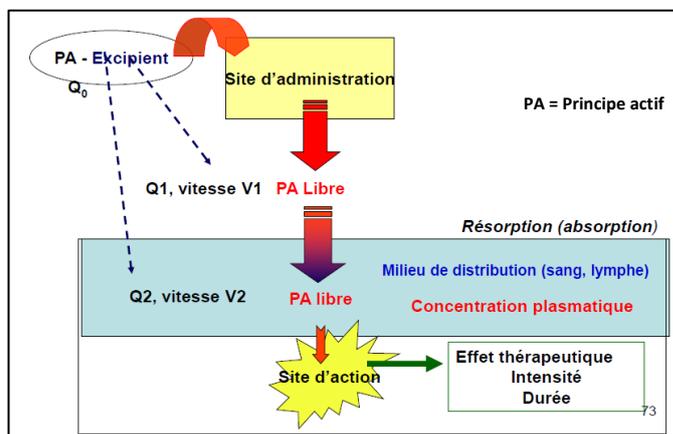
La plupart des médicaments sont utilisés par voie orale pour une utilisation systémique, c'est-à-dire que le site d'action est éloigné du site d'administration. Ainsi le principe actif est absorbé dans un milieu de distribution tel que le sang ou le plasma ce qui lui permettra d'atteindre son site d'action.

Il est parfois nécessaire de moduler la dissolution ou la libération d'une substance active à partir de son support. Par exemple, après administration orale du médicament, la forme galénique solide demeure intacte dans l'estomac, et ne libère le principe actif, que lors de son arrivée dans l'intestin. On parle de libération différée.

On demande parfois à un médicament d'être à libération prolongée, c'est-à-dire qu'après administration du médicament, le principe actif est libéré lentement et progressivement tout le long du tractus digestif sur une durée de plusieurs heures en général 12 ou 24 heures.

Voyons à l'aide de la figure 7 comment l'excipient va améliorer l'efficacité du principe actif au niveau systémique.

Figure n°7 : Schéma explicatif de l'action d'un excipient agissant au niveau systémique⁽¹⁶⁾



Dans ce cas-là l'excipient va modifier la libération (Q1, V1) l'absorption (Q2, V2), la concentration plasmatique et la durée d'action. Ainsi on obtient, un médicament :

- à action locale ou systémique,
- à action immédiate ou différée,
- à action brève ou prolongée.

3. ASSURER LA STABILITE DE CONSERVATION

On essaye grâce aux excipients pharmaceutiques d'améliorer la conservation des médicaments possédant des substances actives fragiles.

a) PH ADAPTE

Si on est en présence d'un principe actif sensible à l'oxydation, on ajoute au médicament un excipient conservateur anti oxydant qui protégera le principe actif. On peut utiliser une base (NaOH) ou un acide (HCl) ou encore un tampon (acide citrique – citrate de sodium, carbonates de sodium).

b) PROTECTION VIS-A-VIS DES MICRO-ORGANISMES

Les médicaments sont susceptibles d'être contaminés par des microorganismes. Ainsi on utilise des excipients conservateurs antimicrobiens. On peut citer les antiseptiques, les antifongiques, l'acide ascorbique, etc.

c) PROTECTION VIS-A-VIS DE L'AUTO OXYDATION

Les radicaux libres induisent la formation de produit inactif ou toxique. L'auto oxydation est favorisée par l'oxygène, la lumière, la chaleur, et les métaux. Les moyens de protection pour lutter contre cette auto oxydation sont : l'atmosphère inerte (azote, vide), l'absence de lumière, les basses températures mais aussi les agents chélatants tel que l'EDTA (Éthylène Diamine Tétra Acétique). On peut aussi utiliser des antioxydants : hydrophiles (acide ascorbique, sulfites) ou lipophiles (alpha-tocophérol, etc.).

C. ORIGINE DES EXCIPIENTS

Les excipients utilisés en pharmacie galénique peuvent provenir de sources diverses et variées.

1. ORIGINE VEGETALE

Parmi les excipients ayant une origine végétale, on peut citer :

- l'amidon, qu'il soit de maïs ou de blé, est un diluant dans les formes solides
- la cellulose et ses dérivés, qui sont des délitants
- les glycérides hémi synthétiques, tels que les esters (mono, di, tri) de glycérol et d'acide gras qui peuvent servir d'une part de surfactif¹³, et d'autre part d'excipient pour les suppositoires.
- les huiles végétales (soja, olive) qui sont des liquides lipophiles servant de diluant
- le saccharose

2. ORIGINE ANIMALE

Parmi les excipients ayant une origine animale, on peut citer :

- la gélatine que l'on utilise pour fabriquer l'enveloppe des capsules ou des gélules
- le lactose qui est un diluant solide hydrophile,
- la lanoline ou graisse de laine, semi solide. Elle est amphiphile et est utilisée dans la réalisation de pommade,
- la cire d'abeille,
- l'acide stéarique ou le stéarate de sodium qui sont des graisses animales

Dès que cela est possible, il est préférable de remplacer ces excipients par des produits identiques mais ayant une origine végétale, ceci dans le but d'éviter les risques de contamination virale. De plus, il existe dans certaines religions des interdictions alimentaires. C'est le cas par exemple pour les musulmans avec les aliments provenant du porc. Ceci pose problème avec certains excipients comme la gélatine par exemple issue des carcasses de porc.

¹³ Produit dont la solution aqueuse présente une concentration plus forte aux interfaces que dans la masse. Les surfactifs sont des tensioactifs. (Définition du dictionnaire Larousse, disponible sur <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/surfactif/75699>)

3. ORIGINE MINERALE

Parmi les excipients d'origine minérale, on peut citer :

- le chlorure de sodium,
- les hydrocarbures tels que la vaseline, l'huile de vaseline, la paraffine qui sont des diluants lipophiles,
- l'oxyde de titane qui est un solide opacifiant,
- le talc ou silicate de magnésium hydraté que l'on utilise pour favoriser l'écoulement des poudres ou comme diluant.

4. ORIGINE SYNTHETIQUE

Parmi les excipients d'origine synthétique, on peut citer :

- les carbomères qui sont des polymères d'acide acrylique, que l'on utilise dans la formulation de gels ou de pommades grâce à leur pouvoir gélifiant hydrophile dès lors qu'on les associe avec une base.
- le glycérol que l'on obtient par hydrolyse des triglycérides qui est donc un liquide hydrophile,
- les macrogols qui sont utilisés sous forme solide dans les comprimés, semi solide dans les pommades ou encore dans des suppositoires hydrosolubles.

5. ORIGINE MARINE

Parmi les excipients d'origine marine, on peut citer :

- Les squalènes : Huile de foie de morue, de requin qui sont des hydrocarbures aliphatiques triterpéniques et qui sont utilisés comme excipients dans les pommades.
- Les alginates : issus des espèces suivantes *Fucus vesiculosus* (fucacées) *Laminaria digitata* (laminariacées) et utilisés comme délitant, désintégrant, flocculant ou encore gélifiant.
- Les chitosanes : dérivés désacétylés de la chitine ayant pour capacité de créer des systèmes polymères à libération contrôlée.

D. LES DIFFERENTS TYPES D'EXCIPIENTS

Les excipients pharmaceutiques sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au principe actif les qualités qui lui manquent pour devenir un médicament.

1. LES DILUANTS

Le diluant joue un rôle de remplissage. On l'ajoute au principe actif pour obtenir une masse correcte permettant de fabriquer un comprimé de poids acceptable pour en faire un médicament.

Lors de la formulation, le diluant occupe la plus grande partie de la composition d'un comprimé, d'autant plus si le principe actif est efficace et par conséquent n'a besoin d'être administré qu'à faible dose aux patients. Ces excipients sont très importants, les diluants les plus connus sont le dextrose, le lactose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose microcristalline etc.

2. LES AGGLUTINANTS

Le rôle d'un agglutinant est de lier entre elles des particules qui à l'origine ne peuvent pas l'être et ceci grâce à la seule action de la pression. La présence de cet excipient permet de réduire la force de compression. Il existe différentes formes d'agglutinant, on peut les utiliser à l'état sec ou encore en solutions qui peuvent être aqueuses ou alcooliques.

La quantité de liant à ajouter lors de la composition d'une spécialité pharmaceutique est variable selon la nature du liant et du principe actif. Le plus souvent, le pourcentage de liant sec par rapport à la masse du comprimé est de l'ordre de 2 à 10% (ce qui reste inférieur au diluant). Parmi les liants les plus utilisés on peut citer : la gomme arabique, l'amidon, les PEG 4000 et 6000, la méthyl cellulose.

3. LES LUBRIFIANTS

Les lubrifiants ont des rôles multiples dans la fabrication des comprimés pharmaceutiques. Cependant leur emploi se traduit parfois par des effets néfastes sur certaines caractéristiques des comprimés tels que la dureté, le temps de désagrégation des comprimés, ainsi que le temps de dissolution du principe actif.

On les utilise soit pour assurer une certaine régularité d'écoulement, soit pour atténuer les frictions au niveau de la paroi de la matrice et éviter le collage de la poudre sur les poinçons, soit enfin pour améliorer les transmissions des pressions au sein de la masse de la poudre.

Comme lubrifiant améliorant la fluidité du grain on peut citer : le talc, les amidons, les poudres de silice, l'acide stéarique, etc.

Il existe aussi des lubrifiants de compression. Le plus utilisé est le stéarate de magnésium. On utilise aussi les stéarates de calcium, de zinc et d'aluminium, etc.

4. LES DELITANTS OU LES DESAGREGEANTS

Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs. Il est indispensable que ces excipients soient :

- de solubilité différente du principe actif,
- gonflant dans l'eau,
- des mélanges effervescents. Dans ce cas le délitement est assuré par un dégagement gazeux qui se produit lorsque que le comprimé est mis en contact avec l'eau.

Un bon désintégrant quant à lui assure une biodisponibilité rapide des substances actives, tout en présentant des propriétés rhéologiques¹⁴ satisfaisantes.

5. LES ADJUVANTS DIVERS

a) MOUILLANTS

Ils sont utilisés pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants. On peut ajouter des tensioactifs comme mouillants. Mais il est important de noter qu'ils peuvent avoir pour inconvénient de rendre plus difficile le dosage du principe actif.

b) SUBSTANCES TAMPONS

Elles sont ajoutées soit pour protéger les principes actifs contre les variations du pH, soit pour les protéger de l'action hydrolysante des sucs digestifs, ou encore pour réduire leur action irritante au niveau des muqueuses. On peut citer par exemple les sels de calcium (carbonate, citrate, phosphate, gluconate), le citrate de sodium, les acides aminés tel le glycofolle.

c) COLORANTS

Les colorants sont ajoutés pour améliorer l'aspect ou pour éviter des confusions entre différents comprimés. Le colorant peut être introduit dans le mélange de poudre soit à l'état sec, soit en solution aqueuse ou alcoolique. Sa répartition de manière uniforme est un problème délicat qui demande de bonnes méthodes de travail.

d) AROMATISANTS

Le rôle des aromatisants est d'atténuer les saveurs désagréables. Pour les comprimés à croquer ou à sucer il est souvent nécessaire d'ajouter un édulcorant.

e) ABSORBANTS ET ADSORBANTS

Ils sont tous deux utilisés pour retenir certains principes actifs volatils. Ces deux types d'excipient n'agissent pas de la même manière, voyons leurs différences :

Un produit absorbant présente la capacité d'absorption.

Absorption¹⁵ : propriété que présentent les solides et les liquides de retenir certaines substances (gaz ou liquides) dans la totalité de leur volume.

Un produit adsorbant présente la capacité d'adsorption.

Adsorption¹⁶ : propriété que présentent les solides pulvérulents ou poreux des solutions à retenir à leur surface des molécules, des ions en phase gazeuse ou liquide.

¹⁴ La rhéologie est la science qui étudie les phénomènes qui conditionnent l'écoulement et la déformation de la matière (plasticité, viscosité, élasticité).

¹⁵ Définition dictionnaire Larousse,
Disponible sur : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/absorption/285>

¹⁶ Définition dictionnaire Larousse,
Disponible sur : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/adsorption/1223?q=Adsorption#1212>

E. LE CHOIX DES EXCIPIENTS

Le choix de ces excipients est un problème assez complexe. Dans chaque catégorie citée ci-dessus, les différents excipients n'ont pas exactement les mêmes propriétés et il faut les choisir souvent par essais successifs en tenant compte :

- des incompatibilités possibles,
- du mode d'administration désiré (comprimés solubles ou non, à sucer, à avaler, à croquer, etc.)
- de la méthode de dosage du principe actif et sa nature (l'excipient ne doit pas trop interférer dans ce dosage).

La proportion d'excipients à utiliser demande de nombreux essais et pour chacun de ceux-ci, il est nécessaire de faire des contrôles de dureté, de délitement, d'effritement, de conservation. L'excès d'un excipient par rapport aux autres a toujours beaucoup d'inconvénients par exemple : trop de liant retarde le délitement d'un comprimé, trop de lubrifiant rend le comprimé trop friable.

Au cours de la mise en forme galénique, le choix du moment auquel doit être ajouté chaque excipient a aussi toute son importance, ainsi que la méthode pour faire ces différents ajouts. Citons comme exemple le cas de la granulation par voie humide, les diluants sont mélangés avec le principe actif, puis les liants sont introduits habituellement dans le liquide de mouillage tandis que les délitants et les lubrifiants sont ajoutés juste avant la compression car ils doivent se répartir à la surface des grains.

II. REGLEMENTATION DES EXCIPIENTS

De nos jours les excipients sont devenus le principal sujet de préoccupation dans le développement et la fabrication pharmaceutique. Pendant de nombreuses années, ils ont été considérés comme un produit de commodité entrant dans la composition des médicaments mais non spécifique à cette seule activité. Les producteurs revendiquent leur appartenance à d'autres marchés et le suivi de règlements spécifiques. L'International Pharmaceutical Excipient Council (IPEC) d'Europe travaille depuis quinze ans pour que soit élaborée une réglementation appropriée sur les excipients pharmaceutiques dans l'intérêt du patient.

A. QU'EST-CE QUE L'IPEC ?

L'International Pharmaceutical Excipient Council Europe a été créé en 1992, elle est la seule association européenne regroupant les producteurs, les distributeurs mais aussi les utilisateurs d'excipients pharmaceutiques. Depuis 2010, en collaboration avec l'IPEC Amérique, l'IPEC Japon et l'IPEC Chine, l'IPEC Europe est membre de la Fédération IPEC dont la composition globale s'étend à plus de 200 entreprises.

L'IPEC Europe forme un formidable lieu de discussions pour ses membres, ce qui permet d'échanger sur les bonnes pratiques ou encore d'élaborer des normes harmonisées en ce qui concerne les excipients pharmaceutiques. L'IPEC s'efforce de promouvoir et de permettre l'acceptation de lignes directrices afin d'améliorer et de garantir la qualité, la sécurité, et le fonctionnement des excipients pharmaceutiques.

Aujourd'hui en 2014, l'IPEC Europe compte 72 membres à part entière. Les activités de l'association s'organisent en comités ou en groupes de travail dont les résultats sont communiqués au cours de l'assemblée générale annuelle.

L'IPEC a permis de mettre en place des contrôles de sécurité, une surveillance de l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement, un cahier des charges et des monographies adaptés, ainsi qu'une compréhension claire des responsabilités respectives des acheteurs et des vendeurs. Tout ceci est essentiel pour pouvoir fournir des excipients sûrs.

B. LE PAYSAGE DE L'INDUSTRIE DE L'EXCIPIENT¹⁸

Comment se structure l'industrie de l'excipient pharmaceutique ?

Cette question semble désuète et pourtant il est bien difficile d'y répondre tant ce marché est dispersé. Il n'existe pas une industrie des excipients clairement définie.

En général pour les producteurs les ventes en tant qu'excipients ne représentent qu'une petite partie d'une production de masse. Pour ces différents producteurs, la vente d'excipients ne dépasse pas, généralement 10% de leur production totale et 5% de leur chiffre d'affaires. La plupart du temps, les principaux acteurs, dans ce domaine, sont des entreprises chimiques ou agroalimentaires, secteurs qui sont déjà soumis à d'autres exigences législatives ou à d'autres normes fixées volontairement, en fonction des principaux marchés.

Il est par conséquent essentiel de comprendre cette spécificité et les principales différences qui existent entre les excipients et les principes actifs pour pouvoir espérer mettre en place une réglementation sur la production et l'approvisionnement des excipients. Voyons ces grandes différences à l'aide de la figure 8.

Figure n°8 : Tableau des différences entre les principes actifs et les excipients :

Principe Actif	Excipient
Programmes de fabrication dédiés à la pharmacie	Usages multiples hors industrie pharmaceutique
Valeur élevée, faibles volumes	Volumes importants, faible valeur
Sources de produits limitées	Sources multiples
Plus réglementés	Moins réglementés, système volontaire
Règles précises imposées	Marché général/ alimentaire/ cosmétique tourné vers le consommateur
Bonne pratique de fabrication	Culture de la gestion de la qualité
Système lot/processus	Processus continu, processus de masse
Plus d'experts en affaires réglementaires dans le monde pharmaceutique	Pas d'expertise spécifique dans le marché pharmaceutique

Comme cité précédemment, les excipients peuvent également provenir de sources diversifiées (synthèse chimique, origine animale, sources végétales ou minérales), se présenter sous des formes variées (petite molécules, polymères, etc.) et être utilisés à de multiples fins. Par exemple, a contrario des principes actifs, les excipients ne sont pas habituellement fabriqués pour être utilisés comme produit médical. La cellulose par exemple, est produite à hauteur de 250 millions de tonnes par an. La cellulose spécialement dédiée à la pharmacie représente quant à elle 0,05 million de tonnes par an.

Les caractéristiques des excipients que l'on vient de citer impliquent forcément que les standards de fabrication appliqués ne sont pas équivalents à ceux qu'impose la rigueur scientifique dont les composants d'un médicament doivent faire l'objet.

C. LA CHAÎNE D'APPROVISIONNEMENT DES EXCIPIENTS

Selon Patricia Rafidison, vice-présidente de la fédération IPEC, un défaut d'encadrement réglementaire peut conduire à des accidents: « Le manque de contrôles des matières premières, hors le principe actif dans l'industrie pharmaceutique, l'ignorance de certains producteurs de l'utilisation finale de leur produit et les pratiques frauduleuses peuvent être à l'origine d'accident »⁽¹⁹⁾

Pour exemple, elle cite les décès de patients ayant ingéré des médicaments à base de glycérine contaminée par du di éthylène glycol en 2007. Bien que l'industrie pharmaceutique maintienne ses fournisseurs sous un contrôle étroit, c'est l'environnement commercial mondialisé qui offre des opportunités de fraude, de contrefaçons et d'activités criminelles pouvant mettre en péril la santé publique. Produire un excipient selon les standards appropriés n'est pas suffisant : il est essentiel de gérer l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement. Les incidents cités ci-dessus ont mis en évidence la nécessité de contrôler la source des excipients et d'établir une traçabilité de ceux-ci.

Les autorités réglementaires et l'industrie ont pris conscience de la nécessité de mettre en place de nouvelles réglementations, cependant les exigences doivent rester dans la limite du raisonnable en regard des risques perçus pour permettre aux fournisseurs et distributeurs de rester dans cette activité de manière viable économiquement. En effet, les fournisseurs ne sont pas prêts à de gros investissements pour cette activité très minoritaire dans leurs actifs.

Certains pays européens tels que la France, envisagent d'élargir les registres de producteurs de matières premières déjà en place pour les principes actifs afin d'y inclure les excipients. Le plus gros défi du circuit de distributions consistera à comprendre l'utilisation finale de la substance afin de fournir l'excipient approprié. Jusqu'à présent les distributeurs d'excipients n'ont pas fait partie d'un cadre réglementaire formel.

L'IPEC a publié récemment des lignes directrices sur les bonnes pratiques commerciales et de distribution (Annexes 11), l'IPEC a travaillé étroitement avec l'OMS pour fournir ces lignes directrices. Elles traitent de la traçabilité et de la chaîne d'approvisionnement à partir de la source de la matière et sont également recommandées par l'European Association of Chemical Distributors (Fecc) à ceux de ses membres qui vendent des produits à l'industrie pharmaceutique. Les principaux éléments logistiques de cet effort portent sur la traçabilité, la transparence et le contrôle des modifications.

1. LES BPF EUROPEENNES DES EXCIPIENTS

La gestion des risques fut l'un des objectifs de la directive 2001/83/CEE du parlement européen, modifié par la directive 2004/27/CEE, qui aborde à l'article 46f le problème spécifique de « certains excipients » qui pouvaient présenter un risque pour la santé et la sécurité. Cet article oblige les laboratoires pharmaceutiques à produire conformément aux BPF, non seulement les principes actifs, mais également une liste d'excipients encore non définie.

L'IPEC a quant à elle soutenu l'idée que rendre les BPF obligatoires pour une liste spécifique d'excipients ne permettrait pas de traiter les problèmes de gestion du risque existant autour des excipients. En effet, les BPF sont constituées d'un ensemble de pratiques de qualité concentrées sur la fabrication. Elles ne prennent pas en compte le contexte plus vaste que représentent l'environnement de la chaîne d'approvisionnement, la fraude et d'autres activités criminelles.

La Commission Européenne a publié le rapport qu'elle avait commandé sur l'évaluation de l'impact de cette directive. Ce rapport a conclu que plutôt que d'opter pour une législation ou une approche de gestion des risques, le mieux était de conserver le statut quo. Les résultats de l'enquête ont confirmé que la plupart des industries qui ont répondu avaient déjà mis en place les systèmes de qualité tels que le guide des BPF élaboré par l'IPEC et par le Pharmaceutical Quality Group (PQG). Ce guide constitue pour l'industrie pharmaceutique un référentiel internationalement reconnu.

Cependant, suite à la publication de ce rapport rien n'est acté au point de vue réglementaire. Lionel Viorner, qui appartient aux pôles « Inspection des produits pharmaceutiques et lutte contre les fraudes 1 et 2 » de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), indique que la directive européenne mentionnait l'établissement d'une liste d'excipients et des BPF applicables. « Ces documents n'ont jamais vu le jour. Ainsi, sur le terrain nous nous retrouvons avec une accroche réglementaire, mais ni liste d'excipients concernés ni BPF opposables »⁽¹⁹⁾. Il est alors difficile d'inspecter les sites de production en l'absence d'un référentiel opposable.

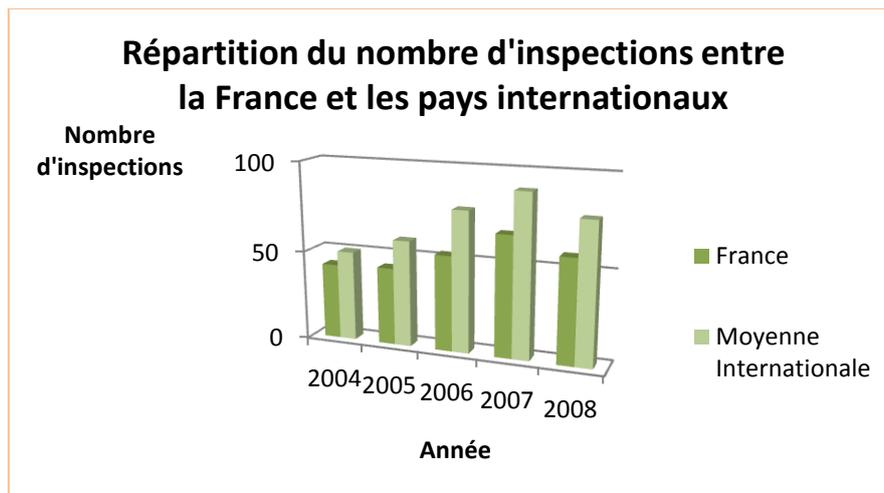
2. INSPECTIONS ANSM

« Aujourd'hui, l'article L. 5138-3 du Code de la Santé Publique transposant des dispositions de deux directives de 2004, prévoit que les laboratoires pharmaceutiques ne peuvent utiliser de matières premières que si elles ont été produites selon les BPF. Ce dispositif s'applique au principe actif à usage humain et vétérinaire comme à certains excipients à usage humain uniquement »⁽¹⁹⁾.

Lionel Viorner indique qu'aujourd'hui, l'ANSM n'intervient qu'à la demande des fabricants d'excipients ayant besoin d'une attestation d'inspection pour l'export ou dans le cadre de la surveillance des fabricants de certains types d'excipients comme ceux d'origine animale. En 2009, sur les soixante inspections effectuées en France, trois seulement concernaient des sites de production d'excipients et trois autres des unités mixtes substances actives-excipients. Pour chacune, les inspecteurs déterminent avec l'industriel le référentiel utilisé : le BPF sur les substances actives, le guide de l'OMS ou celui de l'IPEC. On a constaté que la fédération de l'IPEC édite des guides pour les différentes étapes (fabrication, distribution, etc.) de production des excipients pharmaceutiques, les producteurs sont ensuite libres de s'y conformer ou pas.

L'ANSM intervient aussi dans les industries où il existe un cas de suspicion de non-respect des BPF, ce type d'intervention reste très rare. Pour autant, l'ANSM écarte complètement la possibilité de mise en place d'inspection périodique. En choisissant cette organisation, la France se place en dessous des moyennes internationales d'inspections des sites de production de matière première pharmaceutique comme indiqué sur la figure 8⁽²⁰⁾.

Figure 8 : Graphique représentant la répartition du nombre d'inspections entre la France et la moyenne des pays internationaux.



Nous allons expliquer comment se déroule en France une inspection de site de production de matière première pharmaceutique. Les textes de loi fixent ce processus :

1. Entrée dans le programme d'inspection

Les essais de sécurité non cliniques sur le médicament à usage humain, les produits cosmétiques et de tatouage doivent être déclarés en conformité avec les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) par les installations qui les réalisent.

L'entrée dans le programme d'inspection de l'ANSM se fait majoritairement sur demande de l'installation. On a constaté qu'il existait aussi d'autres modes de déclenchement d'une inspection. En général, ce type d'inspection est réalisé à la demande des autorités compétentes françaises et européennes.

Les activités de l'installation pouvant entrer dans le champ d'application des BPL sont :

- les essais destinés à évaluer la sécurité d'un élément du champ de compétence de l'ANSM.
- les essais non cliniques.
- les essais destinés à faire partie d'un dossier réglementaire (dossier de demande d'AMM d'un médicament, d'un produit cosmétique ou d'un produit de tatouage)

Si l'une de ces trois exigences n'est pas couverte, l'installation d'essais n'a pas lieu de se conformer aux principes de BPL.

La demande doit être adressée par courrier postal au directeur de l'inspection de l'ANSM; le courrier renseigne sur le type d'essais de sécurité réalisés et la nature des éléments soumis à essai.

La première inspection n'est planifiée que lorsque la direction de l'installation peut présenter des rapports finaux formellement déclarés conformes aux BPL.

2. Notification d'inspection

Si les activités de l'installation d'essais sont effectivement du domaine de compétence de l'ANSM, une inspection est notifiée par le directeur de l'inspection. Le courrier de notification précise la date d'inspection prévue; il est accompagné d'un dossier "d'état des lieux" à compléter avec l'ensemble des informations relatives aux activités de l'installation entrant dans le domaine des BPL. Le dossier est à retourner à l'ANSM dans un délai de trois semaines avant le début de l'inspection pour en permettre sa préparation.

3. Inspection sur site

L'ensemble des activités de l'installation d'essai en relation avec les principes de BPL est évalué au cours de l'inspection, sur la base, notamment, de l'examen d'une ou plusieurs études achevées.

4. Rapport d'inspection

Un rapport préliminaire qui reprend l'ensemble des observations des inspecteurs est émis à la suite de l'inspection. Ces observations sont classées selon leur impact sur la qualité et la fiabilité des données d'étude : observation mineure, majeure ou critique.

À réception du rapport, l'installation d'essais dispose d'un délai qui ne doit pas être inférieur à deux semaines pour répondre aux observations des inspecteurs, conformément au principe administratif de la procédure contradictoire.

Le rapport final d'inspection établit :

- les conclusions des inspecteurs basées sur les réponses de l'installation d'essais,
- une proposition du niveau ou de respect des BPL.

La décision finale du degré de conformité aux BPL de l'installation d'essais est prise par le directeur de l'inspection (par délégation du directeur général de l'ANSM).

5. Conclusion de l'inspection sur le respect des BPL

Trois niveaux de respect des BPL sont possibles :

- **A** : l'installation d'essais est considérée conforme aux principes des BPL,
- **B** : l'installation d'essais présente une conformité partielle avec des déviations mineures ne remettant pas en cause la fiabilité des études,
- **C** : l'installation d'essais n'est pas conforme aux principes des BPL.

Le statut de conformité aux BPL donne lieu à un document officiel émis à l'issue du processus d'inspection : il reprend l'identification de l'installation inspectée, la date d'inspection et sa nature ainsi qu'un résumé des domaines d'activités de l'installation d'essai.

La déclaration de conformité aux BPL établie par l'ANSM à l'issue du contrôle ne permet pas d'attribuer à l'installation d'essai un label de qualité valable pour les études ultérieures.

3. PAQUET PHARMACEUTIQUE⁽²⁰⁾

Des discussions européennes ont eu lieu dans le cadre de l'élaboration du Paquet pharmaceutique et de la réglementation visant à lutter contre les médicaments falsifiés, ces discussions entendant revoir le dispositif sur les excipients datant de 2004. Le rapport d'information a été déposé par la Commission des Affaires Européennes et a été présenté par Madame Valérie Rosso-Debord en 2009.

Ce projet proposait de modifier l'article 46f :

- ce qui demeure : obligation pour les fabricants de médicaments de n'utiliser que des substances actives fabriquées aux BPL,
- ce qui est modifié : obligation pour les fabricants de médicaments de vérifier cette conformité directement ou via un organisme accrédité à cette fin par l'autorité compétente d'un état membre. Ce point est aussi applicable à certains excipients.

Ainsi l'obligation d'audit devient explicite pour les fabricants de substances actives mais aussi de certains excipients.

En France, la position concernant les excipients est :

- obligation pour les fabricants de médicaments de n'utiliser que des substances actives et des excipients fabriqués et distribués conformément aux BPL,
- BPF applicables proportionnelles aux risques que présente l'excipient, détermination de ce risque sous la responsabilité des utilisateurs,
- notification des fabricants européens de substances actives et d'excipients et indexation dans une base de données européenne,
- inspection à la demande en vue d'obtenir un certificat BPL ou en cas de suspicion de non-respect des BPL.

Dans ce projet, on a introduit des éléments de gestion du risque, on prend désormais en compte la source, la voie d'administration, la fonction de l'excipient, etc. De ces données découlent des BPF avec des exigences graduées en fonction du risque associé à l'excipient.

L'IPEC propose d'aller plus loin que les simples audits proposés par le paquet pharmaceutique, il propose de mettre en place « Excipact », sorte de label qui serait appliqué par un organisme de certification indépendant et utilisant des standards dérivés de ses lignes directrices.

4. CERTIFICATION DES EXCIPIENTS

L'industrie, elle-même, recherche différentes voies, telles que des systèmes de certification et d'autorégulation, pour obtenir une conformité des excipients aux BPF. Par exemple, un système de certification, que les autorités réglementaires pourraient certifier et qui serait fondé sur les principes contenus dans les guides BPF.

L'IPEC a mis en place le programme « Excipact ». Ce projet veille, par le biais d'audits, à minimiser les risques rencontrés tout au long de la chaîne d'approvisionnement, qui peuvent compromettre la sûreté et la qualité des produits⁽²¹⁾.

Une fois auditées, les sociétés qui adhéreront au programme recevront la certification Excipact™. Ce programme est opérationnel depuis le premier trimestre 2012. Il est conduit par cinq acteurs de l'industrie pharmaceutique, dont le Groupe Européen de la Chimie Fine (EFCG) et l'Association Européenne des Distributeurs de Produits Chimiques (Fecc).

La certification des excipients pharmaceutiques, accréditée par Excipact™, est un projet international volontaire dont l'objectif est de prévoir une certification indépendante par une tierce partie des fabricants, fournisseurs et distributeurs d'excipients pharmaceutiques à l'échelle internationale.

La certification Excipact™ permet aux industriels de prouver la conformité de leurs activités avec les normes de certification des BPF et des Bonnes pratiques de distribution (BPD) pour les excipients. Elle permet également de vérifier la conformité d'autres acteurs de la chaîne d'approvisionnement, ce qui réduit le nombre d'audits à mettre en œuvre et constitue un gain de temps et d'argent.

Reconnue par les principales parties prenantes, notamment des autorités mondiales majeures telles que l'Union Européenne, la FDA, ou l'agence de réglementation des produits de santé et des médicaments du Royaume-Uni (MHRA), cette certification ne saurait toutefois se substituer à une inspection réglementaire, le cas échéant.

Le respect de la directive européenne sur les médicaments falsifiés implique que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché vérifie les BPF utilisées lors de la fabrication et les BPD utilisées lors de la distribution des excipients par des tierces parties. Les sociétés titulaires de la certification peuvent donner à leurs clients l'accès à leur rapport d'audit, ainsi qu'à toute activité de surveillance en cours conforme à cette obligation.

Après avoir résolu les problèmes afférant à la qualité des excipients pharmaceutiques, il existe un autre aspect important de la réglementation des excipients qui est indispensable pour garantir la sécurité de leur utilisation : les méthodes d'évaluation de la toxicité de ces excipients. En conséquence le chapitre suivant est dédié à expliquer comment cette toxicité est évaluée principalement au niveau européen.

III. LA SECURITE DES EXCIPIENTS :

A. PRINCIPES GENERAUX POUR L'EVALUATION DE LA SECURITE DES EXCIPIENTS⁽²²⁾

1. CLASSIFICATION DES EXCIPIENTS EN VUE DE L'EVALUATION DE LEUR SECURITE

Au sein du milieu pharmaceutique, il existe plusieurs classifications des excipients, qui se font à titre d'exemple suivant :

- **leurs structures chimiques** : sucres, polyols, sels inorganiques, etc.,
- **leurs propriétés technologiques** : lubrifiant, édulcorant, antioxydant, etc.,
- **leurs propriétés technologiques pour une voie d'administration et une formulation données** : médicaments par voie orale (capsules, comprimés), système pour voie parentérale, système transdermique.

Cependant, pour estimer les tests de toxicité à réaliser pour prouver la sécurité d'un excipient pharmaceutique, c'est sur la classification de l'IPEC qu'il faut se baser. En effet pour l'IPEC, un excipient peut être :

- une nouvelle entité chimique,
- une entité chimique qui n'est pas utilisée dans des médicaments pour les humains, dans la nourriture ou dans les cosmétiques,
- une entité chimique qui est déjà utilisée en médecine humaine, mais à un niveau d'exposition plus faible ou via une différente voie d'administration,
- une entité chimique qui est déjà utilisée en médecine vétérinaire mais pas en médecine humaine.

Pour les deux premiers points, une évaluation toxicologique complète est nécessaire. Pour les deux derniers points l'IPEC a mis au point des guides qui visent à concevoir un programme de sécurité adapté aux excipients en utilisant des lignes directrices déjà existantes pour les essais de toxicité effectués sur les nouvelles entités chimiques.

L'industrie est confrontée à des situations différentes selon la quantité des données disponibles pour une évaluation pertinente de la sécurité des excipients. Ainsi, l'IPEC insiste sur le fait que l'évaluation de la sécurité d'un excipient ne doit pas nécessairement être aussi complexe que celle d'un principe actif.

2. CONCEVOIR UN PROGRAMME DE SECURITE DES EXCIPIENTS

a) TROIS POSSIBILITES

Nous allons citer ici les trois possibilités concernant les données disponibles sur un excipient particulier :

- 1- Aucune donnée, c'est un nouveau composé : un programme complet d'étude de sécurité toxicologique est nécessaire.
- 2- L'usage de l'excipient est bien établi dans le monde, il n'y a aucun problème de sécurité, il n'y a pas de modification de la voie d'administration, du dosage, de la durée du traitement : il n'y a pas la nécessité de faire des études complémentaires.
- 3- Situation intermédiaire : un programme d'évaluation de la sécurité de l'excipient doit être élaboré en tenant compte des connaissances antérieures sur le produit. Dans quelques cas, il est nécessaire d'établir des études de toxicité comme la génotoxicité ou la reprotoxicité. Dans tous les cas, ce programme de sécurité adapté sera fixé au cas par cas.

b) DONNEES NECESSAIRES

Les données nécessaires pour élaborer un programme de sécurité à partir des connaissances antérieures sur l'excipient étudié sont :

- toutes données sur l'utilisation antérieure de l'excipient, ces renseignements sont contenus dans les diverses pharmacopées et les recueils pharmaceutiques,
- toutes les informations pertinentes disponibles sur l'excipient comme des études, des publications scientifiques,
- l'ADME caractéristique de l'excipient,
- toutes les données humaines existantes,
- les études de sécurité des composés de structures proches.

c) DIFFICULTES RECENSEES

Il subsiste tout de même des difficultés pour établir de manière évidente la sécurité des excipients pharmaceutiques.

Comme on l'a exposé précédemment, beaucoup d'excipients ne sont pas destinés à un usage pharmaceutique. En conséquence, il y a une diversité dans les apports et il est très difficile d'appliquer et de contrôler les DJA. Le plus fréquemment, les excipients sont fabriqués par des industries qui n'ont aucun lien avec le monde pharmaceutique et où les standards de production ne sont pas les mêmes, ce qui crée un écart de production en terme de qualité et de sécurité qui doit être pris en compte dans l'évaluation des risques.

Pour arriver à minimiser au maximum les conséquences de cette particularité de production des excipients, il est indispensable de se référer à la liste positive des composés reconnus sûrs, cette liste est nommée la liste GRAS (Generally Recognized As Safe), elle est une donnée de sécurité essentielle.

De plus, il est légitime de se demander si les excipients dont on dit l'usage bien établi dans le monde sont véritablement sûrs ? Certains produits présentent des données métaboliques, cinétiques ou toxicologiques qui font défaut, sont insuffisantes, obsolètes ou discutables. On peut citer comme exemple les produits ayant fait l'objet d'une réévaluation toxicologique, tels que les phtalates ou encore les éthers de glycol. Il y a aussi de nombreux composés qui induisent des allergies, et ils sont loin d'être tous inventoriés.

Parfois les excipients utilisés sont des mélanges ayant une composition variable comme les PEG (Poly Ethylène Glycol) ce qui complique les recherches de données scientifiques sûres. La présence d'impuretés, de produits de dégradation ainsi que de catalyseurs inconnus ou toxiques ajoutent des risques à l'utilisation des excipients n'ayant pas eu à la base d'étude de sécurité fiable.

Il est parfois possible de trouver dans la composition de certains excipients des résidus de solvants toxiques (comme le benzène dans les carbopols) ou encore des solvants sous forme d'excipient ou de résidus qui sont soumis à une DJA fixe. Tout cela sans parler des contaminants environnementaux comme les CFC (Chlorofluorocarbure) ou les HFC (Hydrofluorocarbure).

Devant toutes les difficultés recensées quelles sont alors les informations pertinentes sur lesquelles on doit se baser pour savoir s'il est nécessaire ou non d'établir des études de sécurité ?

Dans de nombreux cas, les données toxicologiques ne sont pas publiées et sont très difficiles à obtenir du fait des mesures de protections industrielles. La situation la plus compliquée se présente lorsqu'un excipient est déjà utilisé dans une partie du monde mais pas dans une autre.

Il est aussi nécessaire de se demander la valeur des « vieilles » études qui ne sont plus en accord avec les lignes directrices actuelles, et non réalisées selon les BPL. Mais il existe aussi certain cas où les articles scientifiques sont de valeur discutable, il est difficile de reproduire les résultats obtenus dans ces articles qui à la base ne sont pas effectués à des fins réglementaires.

Pour terminer sur les difficultés rencontrées on doit parler de l'obtention des données sur l'ADME sans lesquelles on ne pourrait pas créer un programme d'évaluation de sécurité rationnel. Il est parfois extrêmement difficile voire impossible de les évaluer (comme pour les mélanges complexes par exemple).

Cependant lorsque les excipients sont déjà utilisés comme additifs alimentaire ou en cosmétiques, que les données ont été correctement collectées et évaluées, ces données ont une très grande valeur. Il en est de même pour les excipients déjà utilisés dans l'industrie chimique comme les solvants par exemple.

Mais pour les excipients déjà utilisés dans l'industrie pharmaceutique, il est parfois difficile de détecter les effets indésirables avec la pharmacovigilance si ces effets sont trop faibles, ou avec une incidence trop faible ou encore s'ils sont d'origine allergique.

B. LIGNES DIRECTRICES

Pour résumer dans la pratique :

- Si un excipient n'a jamais été utilisé en médecine, en tant qu'additif alimentaire ou dans les cosmétiques : une étude toxicologique complète doit être réalisée.
- Pour les produits déjà utilisés mais n'ayant pas une documentation suffisante il est nécessaire d'établir des études ou de faire des études complémentaires.

Les autorités compétentes ont chacune établie leur guide concernant l'évaluation de la sécurité des excipients pharmaceutiques. Voyons ces différents guides.

1. IPEC

L'IPEC a réalisé un document référence dans l'élaboration d'un programme d'évaluation de la sécurité des nouveaux excipients. Il est mise à jour régulièrement depuis sa création. Nous nous basons aujourd'hui sur sa publication initiale.

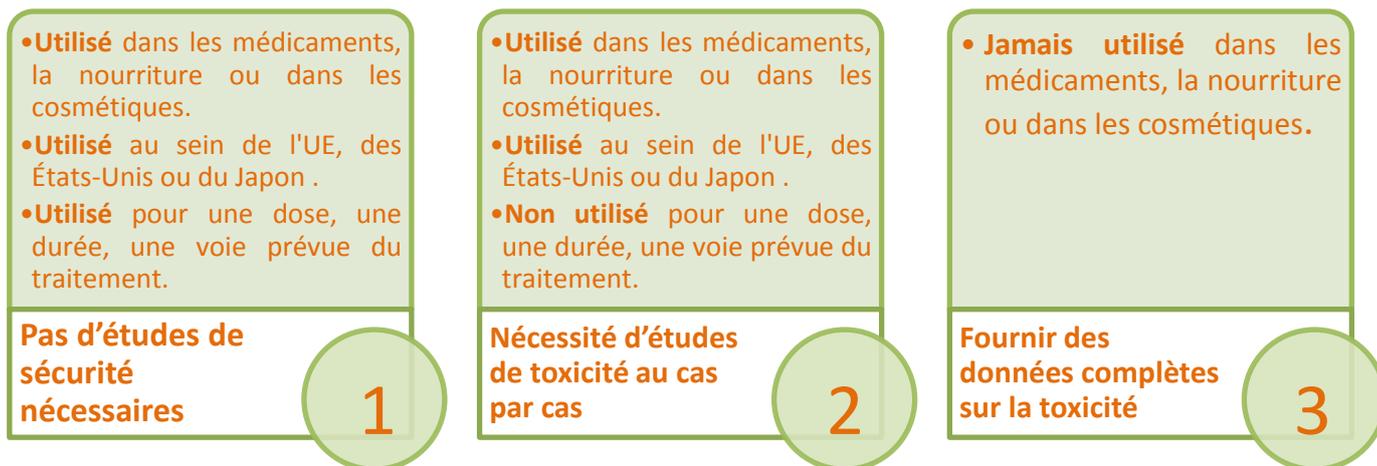
a) ARBRE DE DECISION

Le document commence par un arbre de décision qui offre des choix pour l'élaboration du dossier de sécurité de l'excipient étudié. Il se base sur la durée prévue de l'exposition.

Dans le cas d'une entité chimique ayant de nombreuses données d'utilisation chez les humains comme par exemple un additif alimentaire et/ou d'un additif dans les cosmétiques, il peut y avoir des données suffisantes, soit pour satisfaire aux exigences des lignes directrices ou bien pour empêcher leur application.

Figure 9 : *Arbre de décision en fonction du statut de l'excipient*

Statut des excipients et exigences qui en découlent



b) PROGRAMME DE TOXICITE POUR LES ETUDES COMPLEMENTAIRES

Le programme de sécurité de l'IPEC permet une utilisation sûre des excipients et d'en limiter les effets indésirables potentiels. Ce programme qui est une procédure par étape se base sur la nature chimique de l'excipient ainsi que sur son absorption et sa biodisponibilité, mais aussi sur la dose, la voie, et la durée d'administration.

Etape 0 : Les essais concernant l'ADME par voie orale et/ou par une voie appropriée doivent être réalisés avant de concevoir le programme de sécurité. Lorsque les données de l'ADME ne peuvent être produites pour des raisons techniques, l'ensemble des tests de l'étape 1 peut être demandé comme une condition préalable.

Pour la voie orale, l'absorption ou la non-absorption de l'excipient est essentielle pour décider quelles études sont à effectuer. En outre, ces données peuvent valider les données de toxicité animale quand un apport moyen quotidien plus élevé chez l'homme est prévu.

Etape 1 : La base de cette étape comprend la mesure des effets de l'exposition aiguë et répétée par voie orale et/ou par la voie choisie ainsi que des essais sur les effets mutagènes. Les données sont évaluées de manière critique et peuvent aider à soutenir l'utilisation de nouveaux excipients dans un produit destiné à être commercialisé pour une courte période d'utilisation (jusqu'à deux semaines), ou jusqu'à un mois pour les excipients utilisés dans les études en phase clinique I / II.

La même série de tests peut être utilisée comme un point de comparaison lorsqu'une voie d'administration différente est prévue pour des excipients avec une structure chimique étroitement apparentée à ceux reconnus. Dans ce cas, le but est de démontrer que le profil de toxicité n'est pas différent de celui accepté. Dans le cas où des effets non-prévus sont observés, par exemple un impact sur le poids ou sur l'histopathologie des organes reproducteurs, une enquête plus approfondie doit être effectuée.

Etape 2 : Si l'excipient candidat doit être utilisé dans un produit destiné à être commercialisé pour une utilisation jusqu'à 4 semaines, des essais supplémentaires sont recommandés c'est l'étape 2. Pour les excipients utilisés dans les études de phases cliniques I/IIa, compléter l'étape 2 permet l'utilisation de l'excipient pour un maximum de trois mois. Cette étape doit prendre en compte les effets d'une exposition sub-chronique chez des espèces appropriées et pour la voie d'utilisation prévue. Il faudrait envisager de mener des études supplémentaires in vivo et in vitro.

Les études de tératogénèse doivent être effectuées chez le rat et chez le lapin en cas d'exposition prévue de l'embryon et du fœtus. Toutes les études proposées doivent être fondées sur les résultats des étapes précédentes et sur l'utilisation prévue du nouvel excipient.

Etape 3 : On procède à l'étape 3 si le nouvel excipient est destiné à être utilisé dans un produit qui doit être pris de façon chronique ou intermittente mais sur une longue période, c'est à dire plus de 4 semaines, et qui nécessite des données supplémentaires. Des études à long terme doivent être menées chez les rongeurs appropriés ainsi que chez des mammifères non rongeurs et les conditions expérimentales doivent être établies par les études subchroniques.

Les études de reproduction sur une génération (segment 1) doivent être menées pour évaluer les effets et les perturbations induits par l'excipient sur le comportement d'accouplement, sur le développement ainsi que la maturation des gamètes, sur la fertilité, la pré-implantation et l'implantation de l'embryon. Si l'on obtient des données qui donnent lieu à une certaine préoccupation quant à la possibilité d'une toxicité pour la reproduction ou pour le développement et si le traitement doit être pris en fin de gestation ou pendant l'allaitement ne peut être exclu, le segment 3 des études sur la reproduction ou une étude sur deux générations sont appropriés.

Des tests pour révéler les effets cancérigènes doivent être réalisés pour les substances ayant une analogie chimique étroite avec des composés connus pour être cancérigènes, mais aussi pour les substances qui ont donné lieu à des résultats suspects dans les études de toxicologie à long terme, et dans les tests qui vérifient le potentiel mutagène.

En outre, si l'excipient est d'utilisation pratiquement systématique et s'il est susceptible d'être donné plus de six mois au cours de la durée de vie des patients, des études de cancérogénicité doivent être envisagées. Selon les cas, le contenu de ce programme doit être discuté avec les autorités compétentes. Il faut discuter de la possibilité de faire les études de cancérogénicité sur un seul rongeur de l'espèce la plus appropriée et selon les résultats antérieurs éventuellement réaliser d'autres études qui peuvent contribuer à évaluer le risque pour la cancérogénicité.

D'autres tests qui sont spécifiques à certaines zones peuvent être considérés, comme par exemple les tests d'immunogénicité réalisés au Japon.

Le tableau suivant (figure n°11) répertorie les différents cas de figure qui s'appliquent aux études de sécurité d'un additif alimentaire suivant la nouvelle voie d'administration que l'on souhaite utiliser.

Figure n°11 : Exemple d'utilisation de l'arbre de décision pour les cas de changement de la voie d'administration⁽²³⁾.

		Voie Orale			Usage Local
Etape 0	A	Pas d'absorption	Absorption		∅
	D		Métabolisation		
	M		Produit Physiologique (avant absorption)	Produit non physiologique	
	E				
Etapas 1 / 2 / 3	Additif alimentaire <DJA	Pas de nouvelles études*	Pas de nouvelles études*	Pas de nouvelles études*	Etapas 1 et 2 : Etudes complémentaires en accord avec la durée du traitement
	Additif alimentaire >DJA	Pas de nouvelles études*	Etape 1 pour évaluer la marge de sécurité de l'excipient		Etapas 1 et 2 : Etudes complémentaires en accord avec la durée du traitement
	Excipient déjà utilisé dans l'industrie cosmétique	Etape 1 pour des études complémentaires	Etapas 1 et 2 : Etudes complémentaires en accord avec la durée du traitement		Pas de nouvelles études*
*fournir une évaluation de données satisfaisantes, sinon des études complémentaires peuvent être nécessaires.					

Si par exemple on souhaite utiliser un excipient pharmaceutique qui est absorbé et métabolisé, que la dose d'utilisation prévue est supérieure à la DJA en vigueur, il faudra réaliser l'étape n°1 des tests de sécurité. À contrario si on souhaite utilisé un excipient par voie locale et qu'il est déjà utilisé dans l'industrie cosmétique aucun test supplémentaire n'est demandé.

c) TESTS REQUIS POUR UN NOUVEL EXCIPIENT

Le guide réalisé par l'IPEC propose aussi un résumé des tests à effectuer lors de la mise sur le marché d'un nouvel excipient.

L'étendue des tests nécessaires dépend des conditions et de la durée de l'exposition à l'additif alimentaire.

- Etape 1 pour les expositions de moins de deux semaines,
- Etape 2 pour les expositions de moins de 4 semaines,
- Etape 3 pour les expositions supérieures à 4 semaines.

Grâce à la figure 12, nous avons un parfait résumé des tests à effectuer pour évaluer la toxicité des excipients selon la voie d'administration prévue pour l'utilisation de l'excipient.

Figure n°12 : Résumé des tests à effectuer pour évaluer la toxicité des excipients selon la voie d'administration choisie.

Voies : Tests :	Orale	Muqueuse	Transdermique	Dermique/ locale	Parentérale	Inhalée/ Nasale	Oculaire
Etape 0 : ADME	R	R	R	R	R	R	R
Etape 1 :							
Toxicité aiguë (Voie prévue)	R	R	R	R	R	R	R
Irritation oculaire		R	R	R	R	R	R
Irritation de la peau		R	R	R	R	R	R
Sensibilisation de la peau	R	R	R	R	R	R	R
Toxicité parentérale aiguë		-	-	-	R	-	-
Evaluation du site d'application	-	R	R	R	R	R	R
Sensibilisation pulmonaire	-	-	-	-	-	C	-
Photo-toxicité							
Photo-allergie		-	C	C	-	-	-
Test d'Ames	R	R	R	R	R	R	R
Domage sur les chromosomes	R	R	R	R	R	R	R
Test du micronoyau	R	R	R	R	R	R	R
Toxicité 4 semaines (2 espèces) Voie prévue	R	R	R	R	R	R	R
Etape 2 :							
Toxicité 3 mois (espèce la plus appropriée)	R	R	R	R	R	R	R
Tératogénèse (rat et lapin)	R	R	R	R	R	R	R
Essais de génotoxicité	R	R	R	R	R	R	R
Etape 3 :							
Toxicité chronique 6-9-12 mois (Rongeur et non rongeur)	C	C	C	C	C	C	C
Segment I	R	R	R	R	R	R	R
Segment II	C	C	C	C	C	C	C
Photo- cancérogénicité	-	-	C	C	-	-	-
Cancérogénicité	C	C	C	C	C	C	C

Légende : R : Requis C : Conditionnel

On peut remarquer que les tests de toxicité demandés sont les mêmes que ceux demandés pour les additifs alimentaires. De plus, il existe des tests supplémentaires bien spécifiques à l'utilisation des excipients comme, l'irritation de la peau, l'irritation oculaire ou encore la photo-allergie.

2. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION ⁽²⁴⁾

Ce guide édité par la FDA est très proche de celui de l'IPEC. Le point le plus important de ce guide concerne les stratégies recommandées pour accompagner la commercialisation de nouveaux excipients dans les produits pharmaceutiques. Ses stratégies incluent :

- **la sécurité pharmacologique** (ceci n'existe pas dans le guide de l'IPEC),
- des études pour une utilisation courte (maximum 14 jours) : ADME, toxicité aiguë, étude sur 1 mois (avec deux espèces), la génotoxicité, la reprotoxicité (sur trois générations),
- des études pour une utilisation intermédiaire (de deux semaines à trois mois) : la même chose que les études pour une utilisation courte, avec en plus une étude sur trois mois (avec deux espèces) ainsi que des études supplémentaires qui peuvent être demandées,
- des études pour une utilisation à long terme (de plus de trois mois) : la même chose que les études pour une utilisation intermédiaire avec en plus une étude de six mois sur le rat, plus une étude 6-9-12 mois sur une espèce autre que les rongeurs en fonction de la toxicité. Si c'est approprié, des études de cancérogénicité,
- des études pour des excipients à usage injectable, à visée pulmonaire, ou locale.

3. EMEA

En Europe, l'Agence Européenne du Médicament demande depuis 2003 aux laboratoires pharmaceutiques d'inscrire sur l'étiquetage ainsi que sur les notices des médicaments à usage humain les mises en garde concernant la présence d'excipients à effet notoire.

Cependant, dans le dossier de demande d'autorisation de commercialisation d'un médicament il n'y a pas beaucoup de références à la toxicologie de l'excipient. Malgré cela, dans le guide européen, une limite est fixée pour les impuretés génotoxiques et les catalyseurs métalliques. L'étude chez les excipients de leurs capacités cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction est en progrès.

Pour conclure, l'évaluation des risques pour les excipients pharmaceutiques ne pourra être établie seulement si :

- Les exigences relatives à la qualité (c'est-à-dire aux impuretés, aux produits de dégradation, aux résidus de solvants, aux catalyseurs) sont respectées.
- Il existe des informations pertinentes sur l'excipient étudié (comme des études antérieures, de bonnes informations scientifiques, etc...).
- Les conditions générales d'exposition (voie, dose, durée d'exposition) doivent être bien définies.

Tout ceci permettra de disposer d'un programme de sécurité qui permet d'obtenir des DMENO ou DMSENO sûres. On peut éventuellement utiliser les données humaines qui sont pertinentes.

Finalement, l'évaluation des risques permet de proposer des DJA et d'évaluer une marge de sécurité pour les excipients. Cependant, il reste malgré tout nécessaire de prendre en compte la durée d'exposition à l'excipient ainsi que les populations à risques qui sont susceptibles de l'utiliser. Par exemple l'utilisation d'alcool benzylique chez les jeunes, ou des sucres chez des personnes ayant un désordre génétique, ou encore la sensibilité individuelle pour les personnes ayant une tendance allergique. C'est pour cela qu'une liste particulière a été créée : c'est la liste des Excipients à Effets Notables (EEN).

a) EXCIPIENTS À EFFETS NOTOIRES

Les excipients à effets notables sont donc des excipients qui peuvent entraîner des phénomènes allergiques ou des intolérances individuelles. D'après le Code de la Santé Publique, on entend par excipient à effet notable : « tout excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories de patients ». Ainsi la présence de ces excipients à effets notables détermine certaines précautions d'emploi en fonction des effets indésirables qu'ils peuvent provoquer. Ces précautions d'emploi sont propres à chaque médicament.

Une liste des excipients à effets notables est régulièrement mise à jour par l'ANSM⁽²⁵⁾, elle se présente sous une forme particulière que nous allons voir, puis nous prendrons l'exemple de quelques excipients.

i. REGLES GENERALES :

D'après le guide de l'ANSM, les mentions concernant les excipients à effets notables doivent être systématiquement notées dans les rubriques annexes suivantes des produits pharmaceutiques:

- **Dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) :**
 - Composition qualitative et quantitative
 - Mises en gardes spéciales et précautions
- **Sur l'étiquetage :**
 - Liste des excipients
- **Sur la notice :**
 - Liste des excipients à effets notables

Tout cela se présente sous la forme suivante :

- **RCP:**

- *2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE*

<Excipients >

Rubrique à compléter uniquement si la dose utilisée dans le médicament en fait un excipient à effet notoire.

Pour la liste complète des excipients, il y a la rubrique 6.1 du RCP.

- *MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI*

Mention de l'effet notoire

- **ETIQUETAGE :**

- *3. LISTE DES EXCIPIENTS*

<Liste>

Indiquer l'EEN ou la liste complète dans le cas des médicaments administrés par voie injectable, ophtalmique, ou topique, et les préparations pour inhalation.

Consulter la notice pour toute information complémentaire.

- **NOTICE :**

- *Liste des excipients à effets notoires*

Informations importantes concernant certains composants de XXX :

<à remplir>

ii. AUTRES INFORMATIONS A INDIQUER CONCERNANT L'EFFET NOTOIRE :

L'ANSM recommande d'ajouter dans le résumé caractéristique des produits à la section : « Effets indésirables » des mentions relatives à un excipient à effets notoires lorsque cette substance, dans le cas où elle peut être qualifiée de substance active, est connue pour provoquer des effets indésirables graves, sans notion de dose seuil (par exemple, réactions de type anaphylactique sous aprotinine). Si l'excipient à effets notoires est contre indiqué à une certaine catégorie de personnes, il devra être aussi mentionné dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi. » du RCP.

Dans la «section 2» de la notice, la mention de l'EEN devra être indiquée dans «Mises en Garde» plutôt que dans «Liste des informations nécessaires avant la prise de ce médicament» :

Si la mention relative à l'EEN est déjà mentionnée dans la «section 2» de la notice, il n'est pas nécessaire de répéter systématiquement cette mention dans la 4ème rubrique «Effets indésirables», sauf si indiqué selon la ligne directrice.

iii. EXEMPLES

ASPARTAM (SOURCE DE PHENYLALANINE) (E 951)

Recommandation 2008

- **RCP :**

- 4.3 Contre-indications**

En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

- **NOTICE**

- 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT <DE PRENDRE> <D'UTILISER> xxx ?**

« Contre-indications »

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais XXX :

En cas de phénylcétonurie (maladie héréditaire dépistée à la naissance), en raison de la présence d'aspartam.

GLUCOSE

- Informations à mentionner si seuil < 5g

Recommandation 2008

- RCP

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

- NOTICE

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT <DE PRENDRE> <D'UTILISER>xxx ?

« Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament »

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

« Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales »

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

- Informations à mentionner si seuil $\geq 5g$

Recommandation 2008

- RCP

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament contient x g de glucose par <unité de prise> dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

- NOTICE

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAITRE AVANT <DE PRENDRE> <D'UTILISER> xxx ?

« Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament »

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

« Précautions d'emploi; mises en garde spéciales »

Ce médicament contient x g de glucose par <unité de prise> dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

- Informations à mentionner si le médicament est pris de manière prolongée, pendant 2 semaines ou plus

Recommandation 2008

- RCP

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament contient x g de glucose par <unité de prise> dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

Peut être nocif pour les dents en cas de prise prolongée (minimum 2 semaines).

- NOTICE

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT <DE PRENDRE> <D'UTILISER>xxx ?

« Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament »

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

« Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales »

Ce médicament contient x g de glucose par <unité de prise> dont il faut tenir compte dans la ration journalière en cas de régime pauvre en sucre ou de diabète.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

Ce médicament peut être nocif pour les dents lorsqu'il est pris de manière prolongée (par exemple 2 semaines ou plus)

C. CONSEQUENCES DE LA PRESENCE DES EXCIPIENTS À EFFETS NOTOIRES

La présence des excipients à effets notoires est d'usage établi depuis longtemps dans les médicaments vendus en France. Cependant dans nos officines, la présence de ces excipients particuliers a vraiment pris une importance considérable lors de la généralisation du dispositif « Tiers payant contre générique » voulue par la Sécurité Sociale française et renforcé en juin 2012.

En effet lors de cette généralisation du médicament générique, les pharmacies françaises ont été confrontées à une réticence des patients vis-à-vis du médicament générique. Ceci résulte sans doute d'un manque d'information auprès des patients comme des autres professionnels de santé. Cela a peut-être aussi pour origine l'identité culturelle française qui veut que les français refusent souvent de s'adapter à de nouvelles mesures le plus souvent par méfiance des autorités. Cette réticence vis à vis des médicaments génériques est loin d'être aussi forte dans les pays étrangers, où plus de 60% des prescriptions sont couverts par des génériques contre seulement 24% en France(26).

Les médicaments génériques sont considérés à tort comme moins efficaces ou source de plus d'effets secondaires. On incrimine alors majoritairement les excipients, en particulier les excipients à effets notoires. Ainsi les autorités ont mis en place des mesures pour essayer de limiter les réactions allergiques dues à la présence d'excipients à effets notoires.

Ainsi, la présence des excipients doit être prise en compte lors de la substitution par le pharmacien :

- Pour la substitution d'une spécialité ne contenant pas d'excipient à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité générique également dépourvue de tout excipient à effet notoire;
- Pour la substitution d'une spécialité contenant un ou plusieurs excipients à effet notoire, il est recommandé de choisir une spécialité générique contenant le ou les même(s) excipient(s) à effet notoire que le princeps ou une spécialité générique partiellement ou totalement dépourvue de ces excipients à effet notoire.

Cependant, la substitution par une spécialité générique contenant un ou plusieurs excipients à effets notoires que ne contient pas la spécialité prescrite est possible lorsqu'après avoir interrogé le patient, il apparaît que celui-ci ne présente pas de risque de survenue d'effets liés à ces excipients à effets notoires.

De plus, la possibilité de changer les excipients dans les médicaments génériques a provoqué la confusion des patients, surtout des patients âgés, qui ne reconnaissent plus leurs médicaments ce qui a ainsi créé de nombreux problèmes d'observance voire de iatrogénie.

Ainsi, la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, indique que le titulaire d'un droit de propriété intellectuelle protégeant l'apparence et la texture d'une spécialité de référence ne peut pas interdire que la spécialité générique présentent une apparence et une texture identiques ou similaires. Un générique peut donc maintenant avoir une apparence strictement identique à celle de son princeps ce qui facilitera la substitution.

CONCLUSION :

Comme souvent dans notre société se sont les scandales qui font évoluer les choses. La création du concept de sécurité sanitaire n'a pas échappé à cette règle. À la suite de nombreux scandales sanitaires, les gouvernements mondiaux ont pris conscience de l'importance de créer des structures capables de maîtriser les risques inhérents à la métamorphose de notre société et aux développements des nouvelles technologies qui la composent. Ces différentes structures ont établi de nombreux référentiels qui encore aujourd'hui sont d'usage quasiment obligatoire tant dans l'industrie agro-alimentaire que dans l'industrie pharmaceutique.

Au cours de cette thèse, nous avons pu constater que l'encadrement de la mise sur le marché des additifs alimentaires est bien défini et ne laisse pas de place au hasard. Les évaluations de sécurité concernant la toxicologie des excipients pharmaceutique s'avèrent suivre un cheminement logique et bien encadré par les différents lignes directrices émises par les structures internationales telle que l'EFSA. Il est aussi important de noter que ces structures sont capables d'agir de manière rétroactive en proposant une réévaluation de la sécurité des additifs alimentaires mis sur le marché à un moment où les lignes directrices actuelles n'existaient pas encore. Ainsi, on peut penser que tous les additifs présents sur le marché aujourd'hui sont sûrs.

Cependant, une question peut se poser quant à la légitimité des industriels demandeurs à faire eux-mêmes les différents tests de sécurité imposés. Ne serait-il pas plus cohérent que ces études de sécurité soient effectuées par des laboratoires indépendants, ce qui éviterait la possible falsification des données obtenues ? Pour essayer de répondre en partie à cette problématique, tous les dossiers de demande de mise sur le marché sont étudiés par l'EFSA, ce qui peut permettre d'atténuer un peu le risque de falsification des données. Il est tout de même juste de se demander si cela est suffisant ?

Le dessein de cette thèse était de mettre en parallèle la législation des additifs alimentaires et celle des excipients pharmaceutiques. Pour ce qui est des excipients pharmaceutiques, la logique voudrait que la sécurité encadrant leur utilisation soit si ce n'est plus, au moins égale à celle des additifs alimentaires. Il s'est avéré qu'il est assez difficile de répondre précisément à cette interrogation. En effet, au cours de la réalisation de cette thèse, les ressources concernant les excipients pharmaceutiques ont été beaucoup plus difficiles à obtenir que celles concernant les additifs alimentaires. Il semblerait que les sujets concernant les excipients pharmaceutiques sont soit moins abordés par la communauté scientifique, soit bien plus protégés que ceux concernant les additifs alimentaires.

Malgré cela, on a pu constater que la prise de conscience concernant la nécessité d'encadrer l'utilisation des excipients pharmaceutiques est plus récente que celle pour les additifs alimentaires. La réflexion lancée par l'IPEC il y a déjà quelques années a mis en évidence la difficulté d'encadrer la production des excipients pharmaceutiques.

Il est vrai que s'attaquer à la question de la sécurité des excipients n'est pas chose aisée et cela pour plusieurs raisons: le grand nombre de substances disponibles sur le marché, la diversité de leurs profils chimiques, de leurs sources, de leurs fonctions technologiques, et la présence de produits et/ou de contaminants secondaires qui peuvent être les véritables causes d'effets indésirables. En effet, comme on a pu le voir il n'existe pas une industrie dédiée à la production d'excipients pharmaceutiques, les industriels lui destinent souvent une toute petite partie de leur marchandise ce qui peut engendrer de nombreux problèmes de qualité. Ainsi, les instances internationales ont essayé de mettre en place des procédés de traçabilité ou encore de certification pour essayer de répondre à cette problématique.

Une fois que les problèmes liés à la qualité des excipients pharmaceutiques ont été abordés et gérés, il était temps pour les instances internationales de s'attaquer aux études concernant les données toxicologiques des excipients pharmaceutiques. Nous avons pu constater que ces études se font suivant un arbre de décision qui prend en compte tous les types d'excipients pharmaceutiques: les nouveaux, les excipients déjà utilisés en cosmétologie ou dans l'alimentation, ainsi que les excipients déjà utilisés n'ayant pas de données de sécurité claires. Ainsi nous voyons qu'il existe un lien entre les études toxicologiques réalisées sur les additifs alimentaires et celles réalisées pour les excipients pharmaceutiques: elles se basent sur la même trame et possèdent des tests spécifiques supplémentaires. Ces tests vérifient des points qui sont caractéristiques de l'utilisation des excipients.

En conclusion, lorsque l'on utilise un excipient pharmaceutique déjà utilisé dans l'alimentation, on se sert dans la majorité des cas des études de sécurité effectuées pour la mise sur le marché de l'additif alimentaire, auxquelles on peut parfois ajouter au cas par cas d'autres tests de sécurité plus en rapport avec sa nouvelle utilisation.

Après avoir terminé cette thèse, j'ai désormais conscience que les additifs alimentaires et les excipients pharmaceutiques sont de mieux en mieux contrôlés par les instances internationales. Il reste tout de même, de leurs aveux, encore de nombreux progrès à faire. Ainsi, dans les années qui viennent, l'importance de ces structures va prendre de plus en plus de place, d'autant plus que notre société est en perpétuelle évolution. Désormais des nouvelles technologies comme les nanotechnologies et les nanoparticules sont de plus en plus utilisées dans l'alimentation humaine et dans les médicaments, il est donc urgent qu'en plus de continuer à étudier les additifs et les excipients, les instances internationales s'adaptent à l'utilisation de ces nouvelles technologies.

En effectuant cette thèse j'ai pu m'apercevoir que beaucoup de personnes dans mon entourage, ou même de personnes que j'ai contactées pour l'occasion s'intéressaient au sujet que j'avais choisi. Cependant, aucune n'avait de réponses à apporter à mes questions. J'espère que cette thèse permettra de répondre en partie ou totalement à leurs interrogations, elle a répondu aux miennes. Il m'est dorénavant possible d'expliquer à mon entourage ainsi qu'à mes patients le fonctionnement des études de sécurité dédiées aux excipients pharmaceutiques et donc de mieux les informer sur les problèmes que peuvent engendrer l'utilisation de ces excipients, notamment les excipients à effets notoires.

LISTE DES ABREVIATIONS ET DES ACRONYMES

ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists

ACS: American Chemical Society

ADI: Acceptable Daily Intake = DJA : Doses Journalières Admissibles

ADME : Administration, Distribution, Métabolisme, Excrétion

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ANS: Groupe Scientifique sur les Additifs Alimentaires et les Sources de Nutriments

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ASC: Aire Sous la Courbe

ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry

BMD: Benchmark Dose

BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CAS: Chemical Abstracts Service

CCLIN : Centre de Coordination et de Lutte contre les Infections Nosocomiales

C_{max}: Concentration maximum

CNTS: Centre National de la Transfusion Sanguine

CSAH: Comité Scientifique de l'Alimentation Humaine

DJT : Dose Journalière Tolérable

DMENO: Dose Minimale pour un Effet Nocif Observable

DMSENO: Dose Maximale Sans Effet Nocif Observable

DMT: Dose Maximale Tolérée

EFSA: Autorité Européenne de la Sécurité des Aliments

EINECS: Inventaire Européen des Substances chimiques Commerciales Existantes

ELCR: Excess Lifetime Cancer Risk

EOGRTS: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study = Etude Etendue de Toxicité pour la Reproduction sur une Génération

ERU: Excès de Risque Unitaire

FAIM: Food Additives Intake Model = Modèle de Consommation des Additifs Alimentaires

FDA: Food and Drug Administration

Fecc: European Association of Chemical Distributors

GRAS: Generally Recognized As Safe

ICH: International Conference of Harmonisation

IPCS: International Programme on Chemical Safety

IPEC: International Pharmaceutical Excipient Council

IRGL: Interagency Regulatory Liaison Group

IUPAC: Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée

IUR: Inhalation Unit Risk

LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level

MHRA: Agence de réglementation des produits de santé et des médicaments du Royaume Uni

NHPP: National Hormone and Peptide Program

NOAEL: Non-Observed Adverse Effect Level

NRC: National Research Council

OECD: Organisation de coopération et de développement économiques

OGM : Organismes Génétiquement Modifiés

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PQG: Pharmaceutical Quality Group

RCP: Résumé des Caractéristique des Produits

REACH: Conseil de l'Enregistrement, de l'Evaluation, de l'Autorisation et de la Restriction des Substances Chimiques

RIVM: Institut National de la Santé Publique et l'Environnement des Pays bas

SAR: Relation Structure Activité

SFO: Oral Slope Factor

T_{1/2}: Temps de demi-vie d'élimination

TD05, TC05: Dose ou Concentration Cancérigène.

TDI: Tolerable Daily Intake

T_{max}: Temps nécessaire

TLV: Threshold Limit Vales = VLE: Valeur Limite d'Exposition

UE: Union Européenne

US-EPA: Environmental Protection Agency

VTR: Valeurs Toxicologiques de Références

LISTE DES SCHEMAS

Figure n°1 : Graphique de la détermination de la DMSENO

Figure n°2 : Graphique de la détermination de la dose critique de manière statistique

Figure n°3 : Graphique de la détermination de la Benchmark dose

Figure n°4 : Schéma récapitulatif de l'approche par niveau des études de toxicologie

Figure n°5 : Mesure de la concentration plasmatique d'un produit au cours du temps

Figure n°6 : Schéma explicatif de l'action d'un excipient agissant au niveau local

Figure n°7 : Schéma explicatif de l'action d'un excipient agissant au niveau systémique

Figure n°8 : Tableau des différences entre les principes actifs et les excipients

Figure n°9 : Graphique représentant la répartition du nombre d'inspection entre la France et les pays internationaux.

Figure n°10 : Arbre de décision en fonction du statut de l'excipient

Figure n°11 : Exemple d'utilisation de l'arbre de décision pour les cas de changement de voie d'administration

Figure n°12 : Résumé des tests à effectuer pour évaluer la toxicité des excipients selon la voie d'administration choisie.

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION :

(0): EFSA. *Rapport de l'enquête Eurobaromètre 2010 sur la perception des risques dans l'UE*. Décembre 2010.

Disponible sur : <http://www.efsa.europa.eu/fr/riskcommunication/riskperception.htm>

PARTIE 1

(1): Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS). *La démarche d'évaluation des risques sanitaires pour les substances chimiques : origine, objectifs et postulats aux Etats-Unis*. Rapport d'étude.

Décembre 2006.

Disponible sur : http://www.ineris.fr/centredoc/origine_ERS_vf.pdf

(2) : Foucart Stéphane. *La seconde mort de l'alchimiste Paracelse*. Le monde [en ligne]. Avril 2013.

Disponible sur : http://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/04/11/la-seconde-mort-de-l-alchimiste-paracelse_3158427_1650684.html

(3): Dr Lavigne Thierry. *Le concept de Sécurité Sanitaire : le modèle français*. Service d'hygiène hospitalière et de médecine préventive, Hôpital Universitaire de Strasbourg.

(4): Chauveau Sophie. *L'Affaire du sang contaminé (1983-2003)*. Edition Les Belles Lettres, collection Médecine & sciences humaines. Année 2011

(5): Tabuteau Didier. *La sécurité sanitaire*. Edition Berger-Levrault. Année 1994 (nouvelle édition 2002).

(6): Bricq Nicole, rapporteure spéciale du Sénat. *Mission « Sécurité sanitaire ». Rapport d'information n°355*.

Année 2006-2007.

Disponible sur : <http://www.senat.fr/rap/r06-355/r06-355-syn.pdf>

(7): Horizons stratégiques. *Veille et Sécurité sanitaires*. La documentation Française. Janvier 2007.

(8): Bonvallot Nathalie et Dor Frédéric. *Valeurs toxicologiques de référence : méthode d'élaboration*. Institut de Veille Sanitaire.

Année 2002

Disponible

sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2002/val_toxico_ref/val_toxico_ref.pdf

(9): AFSSET (Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail). *Valeurs toxicologiques de référence : élaboration de valeurs toxicologiques de référence*. Février 2010

Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/documents/CHIM2003etAS03Ra-2.pdf>

PARTIE 2:

(10): EUFIC (European Food Information Council). *Les additifs alimentaires, Les notions de bases*. [En ligne].

Juin 2006

Disponible sur : <http://www.eufic.org/article/fr/expid/basics-additifs-alimentaires/>

(11): Journal Officiel de l'Union Européenne. *Règlement n°1333/2008 du Parlement Européen*.

16 Décembre 2008.

Disponible

sur : <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:354:0016:0033:FR:PDF>

(12): Site internet officiel de l'EFSA

Disponible sur : <http://www.efsa.europa.eu/fr/aboutefsa.htm>

(13): Journal Officiel de l'Union Européenne. *Règlement n°257/2010 du Parlement Européen*.
25 mars 2010

Disponible

sur : <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:080:0019:0027:FR:PDF>

(14): EFSA. *Guidance for submission for food additive evaluation*.

Août 2012

Disponible sur : <http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/doc/2760.pdf>

(15) : Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médical). *La règle des 3 R : réduire, raffiner, remplacer*. [en ligne]

Disponible sur : <http://extranet.inserm.fr/recherche-pre-clinique/l-experimentation-animale/la-regle-des-3-r-reduire-raffiner-remplacer>

PARTIE 3

(16) : Pr Falson Françoise. *Module produits de santé*. UE spé pharmacie PACES Université Lyon 1 – St Etienne.

Année 2010-2011.

Disponible sur :

http://lyon-sud.univlyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1320402911070

(17) : The International Pharmaceutical Excipients Council Europe. *About IPEC Europe*. [En ligne]

Disponible sur : <http://ipec-europe.org/page.asp?pid=8>

(18) : Rafidison Patricia. *Excipients : hot topics*. STP pharma pratiques. Mai/Juin 2008

Disponible sur :

http://ipec-europe.org/UPLOADS/P.Rafidison-ExcipientsHotTopic-STP_Pharma_pratiques.pdf

(19): Dureuil Aurélie. Un marché difficile à régler. [En ligne]

01 décembre 2010

Disponible sur :

<http://www.industrie.com/pharma/un-marche-difficile-a-reglementer,37846>

(20) : Patricia Rafidison et Lionel Viorner. *Qualité des matières premières: un défi partagé pour la sécurisation et l'approvisionnement*. Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques.

Juin 2009

Disponible sur : http://ipeceurope.org/uploads/qualite_des_materieres_premieres_pr.pdf

(21): Création du programme Excipact. www.industrie.com. [En ligne]. Novembre 2011

Disponible sur : <http://www.industrie.com/pharma/creation-du-programme-excipact,41051>

(22): Pr Claude JR. *General principles for the safety assessment of excipients*. Congrès de la Société Française de Toxicologie.

Octobre 2007

Disponible sur : http://www.sftox.com/congres/sft2007/conf/SFT2007_JR_Claude.pdf

(23): IPEC. *The proposed guidelines for the Safety Evaluation of New Excipients*. European Pharmaceutical review.

Novembre 1997

Disponible

sur:http://pla.ce.bo.free.fr/biblio/ipece_the_proposed_guidelines_for_the_safety_evaluation_of_new_excipients.pdf

(24): Food and Drug Administration. *Non-clinical studies for the safety evaluation of pharmaceutical excipients. Guidance for Industry*.

Mai 2005

Disponible sur: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/2002d-0389-gdl0002.pdf>

(25) : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé AFSSAPS. *Liste des Excipients à Effet Notoire*.

3 mars 2009.

Disponible

sur:http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf

(26) :ANSM. *Question/Réponse Générique : lever l'opacité*. [En ligne]

Décembre 2012

Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-explique-pourquoi-les-medicaments-generiques-sont-des-medicaments-a-part-entiere-Point-d-information>