

AVIS

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

**relatif à la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouvel aliment ou d'un
ingrédient alimentaire : extrait d'écorce de magnolia par CO₂ supercritique**

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie le 30 juillet 2010 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes d'une demande d'avis relatif à la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouvel aliment ou d'un ingrédient alimentaire : extrait d'écorce de magnolia par CO₂ supercritique.

2. CONTEXTE

La demande s'inscrit dans le cadre du règlement CE 258/97 relatif aux nouveaux ingrédients et nouveaux aliments. Le nouvel ingrédient (NI) est un extrait de l'écorce de *Magnolia officinalis ssp biloba* obtenu par une technique d'extraction par le CO₂ à l'état supercritique. Il est destiné à être incorporé dans des confiseries de type chewing gum et des pastilles pour l'haleine à un niveau maximal de 0,2 %, soit respectivement 2,8 mg et 3 mg par portion. Le rapport d'évaluation initial a été rédigé par la Food Standards Agency (FSA).

3. METHODE D'EXPERTISE

L'expertise collective a été réalisée par les Comités d'experts spécialisés (CES) « Nutrition humaine » et « Additifs, arômes, et auxiliaires technologiques » et validée par voie télématique le 14 septembre 2010.

4. ARGUMENTAIRE

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

4.1. Spécifications du NI

Le NI se présente sous la forme d'une poudre brune, soluble dans l'alcool et insoluble dans l'eau. Les 2 composés majoritaires du NI (au moins 94 %) sont le magnolol (5,5' -diallyl-2,2' dihydroxybiphényl) et le honokiol (5,3' -diallyl-2,4' -dihydroxybiphényl). Les autres spécifications du NI sont détaillées dans le tableau ci-après :

Tableau : Spécifications de l'extrait d'écorce de magnolia

Aspect	Poudre brune fine
Magnolol	92,5 % min
Honokiol	0,5 % min
Magnolol + Honokiol	94 % min
Total eudesmol et ses isomères	2 % max
Humidité	0,5 %
Arsenic (ppm)	0,5 max
Plomb (ppm)	0,5 max
Total métaux lourds (ppm)	10 max
Méthyleugénol (ppm)	50 max
Turbocurarine (ppm)	2 max
Total alcaloïdes (ppm)	100 max

La FSA a noté que dans les analyses fournies par le pétitionnaire, la somme des constituants dans différents lots ne totalisait pas 100 % et a donc demandé au pétitionnaire des éclaircissements sur ce point. La FSA a de plus souhaité la confirmation de l'absence de protéines allergisantes et l'assurance des contrôles qualité destinés à vérifier ce point. Le pétitionnaire a, en réponse, transmis des analyses supplémentaires que la FSA a jugées acceptables pour confirmer les spécifications du NI ainsi que l'absence de protéines dans le NI.

La FSA a jugé satisfaisantes les informations transmises par le pétitionnaire sur ce point.

L'Anses relève que des alcaloïdes, des composés sesquiterpéniques et des néolignanes potentiellement toxiques et présents dans *M. officinalis* se trouvent, après extraction, à des teneurs suffisamment basses dans le NI pour ne pas présenter de risque pour le consommateur. L'Anses indique par ailleurs que certaines espèces de *Magnolia* peuvent contenir des alcaloïdes sous forme tertiaire et isoquinoléique, telles que les bis-benzylisoquinoléines. Ces alcaloïdes cytotoxiques ne sont pas présents dans *M. officinalis*, et leur éventuelle présence nécessite que le pétitionnaire s'assure que l'extrait n'est préparé qu'avec l'espèce revendiquée et qu'il garantisse l'absence de risque de substitution avec d'autres espèces. Par ailleurs, l'Anses relève que la recherche de la présence éventuelle de mycotoxines ne semble pas avoir été conduite.

4.2. Effets du procédé de production appliqué au NI

Le NI est obtenu à partir de l'écorce de *Magnolia officinalis* subsp. *biloba*, lavée, séchée puis broyée avant extraction au CO₂ supercritique. Le CO₂ utilisé est de qualité médicale et l'éthanol de qualité pharmaceutique.

La méthode d'extraction est sommairement résumée (taille de la cuve, débit du solvant, pression, température, durée, récupération de l'extrait). Le pétitionnaire affirme que les bonnes pratiques de production et les règles HACCP (Hazard Analysis Critical Control Point) sont respectées dans la phase d'extraction.

La stabilité de l'extrait dans les produits finis a été évaluée suite à une demande des autorités britanniques. Les résultats complémentaires fournis par le pétitionnaire montrent la stabilité du magnolol pendant une période de 10 mois.

La FSA a jugé satisfaisantes les informations transmises par le pétitionnaire sur ce point.

L'Anses juge que la description morphologique de la plante utilisée comme matière première est insuffisante pour confirmer l'identité de l'espèce, d'autant plus que le pétitionnaire n'indique pas comment et par qui ce contrôle est réalisé. Par ailleurs, aucune information n'est présentée quant à l'origine géographique de la matière première qui peut influencer la composition de l'extrait. De plus, l'Anses estime que la description du procédé de production du NI est insuffisante. Il conviendrait en effet de préciser :

- la localisation géographique et le nombre de sites de production de la matière première végétale ;
- la maîtrise des risques à chaque étape du circuit d'approvisionnement selon la méthode HACCP ;

- les conditions d'expédition de la matière végétale séchée au fabricant de l'extrait, notamment les éventuels traitements chimiques après récolte et séchage (agents phytosanitaires, fumigation...);
- le rapport massique matière végétale traitée/extrait obtenu.

4.3. Utilisation antérieure de l'organisme utilisé comme source du NI

L'extrait est obtenu à partir de l'espèce *Magnolia officinalis* ssp *biloba*, dont l'écorce est traditionnellement utilisée depuis plusieurs siècles en Chine et au Japon, sous forme de décoctions généralement aqueuses préparées avec 3 à 10 g d'écorce.

La FSA a jugé ces informations satisfaisantes.

L'Anses estime que l'espèce utilisée est bien définie d'un point de vue botanique. La composition du NI, notamment sa très forte concentration en magnolol et honkiol par rapport à l'écorce de magnolia, ne permet pas de le comparer aux autres formes utilisées en médecine chinoise. Cependant, l'Anses estime que la description du procédé de production du NI est insuffisante et qu'il conviendrait de la préciser avec les éléments mentionnés plus haut.

4.4. Consommation/niveau d'utilisation prévus du NI

Le pétitionnaire envisage l'utilisation du NI à hauteur de 0,2% dans des pastilles pour l'haleine d'un poids de 1,5 g (soit 3 mg de NI par portion) et dans des chewing gums d'un poids de 1,4 g (soit 2,8 mg de NI par portion).

Selon les conditions d'utilisation prévues par le pétitionnaire, les expositions les plus élevées ont été estimées chez les adolescents :

- pour les gommes, entre 6,5 mg/j (moyenne) et 28 mg/j (95^{ème} percentile), soit 0,13 à 0,56 mg/kg de poids corporel (p.c)/j ;
- pour les pastilles, entre 7,3 (moyenne) et 23,2 mg/j (95^{ème} percentile) soit 0,15 à 0,46 mg/kg p.c./j.

Rapportée au poids corporel, l'exposition la plus élevée a été estimée chez les enfants âgés de 4 à 11 ans :

- pour les gommes, de 0,21 (moyenne) à 0,6 mg/kg p.c./j (95^{ème} percentile) ;
- pour les pastilles, de 0,22 (moyenne) à 1,04 mg/kg p.c./j (95^{ème} percentile).

La FSA a demandé au pétitionnaire de justifier la teneur du NI envisagée pour les pastilles et les chewing gums. Le pétitionnaire a indiqué que cette valeur se fonde sur une étude montrant qu'à un niveau de 0,2 %, le NI permettrait de maintenir l'haleine fraîche. De plus, cette valeur est limitée par des aspects organoleptiques car le NI apporte un goût désagréable qu'il serait difficile de masquer à une teneur supérieure à 0,2 %.

La FSA a jugé ces informations satisfaisantes.

Ces informations n'appellent pas de remarque de l'Anses.

4.5. Informations fournies par une exposition humaine antérieure au NI ou à sa source

Les produits proposés par le pétitionnaire sont déjà commercialisés aux Etats-Unis depuis 2008, où le NI a un statut GRAS (« Generally recognized as safe »).

La FSA a jugé ces informations satisfaisantes.

Ces informations n'appellent pas de remarque de l'Anses.

4.6. Informations d'ordre nutritionnel sur le NI

Le pétitionnaire indique que le NI n'est pas utilisé pour un intérêt nutritionnel mais pour maintenir l'haleine fraîche.

La FSA a jugé ces informations satisfaisantes.

Ces informations n'appellent pas de remarque de l'Anses.

4.7. Informations d'ordre microbiologique sur le NI

Le pétitionnaire a fourni des analyses réalisées sur 4 lots du NI montrant l'absence de contamination bactérienne.

La FSA a jugé ces informations satisfaisantes.

Ces informations n'appellent pas de remarque de l'Anses.

4.8. Informations d'ordre toxicologique sur le NI

4.8.1. Données de cinétique

Le pétitionnaire présente une synthèse des principales données de cinétique plasmatique publiées dans la littérature pour le honokiol et le magnolol. Ces cinétiques plasmatiques sont linéaires chez le rat recevant des doses par voie intraveineuse allant de 2 à 10 mg/kg p.c./j, avec une demi-vie d'élimination inférieure à 60 minutes. Un pic de distribution précoce est observé, correspondant à un passage hépatique important, puis la phase d'élimination est plus lente. Le système nerveux central est un site de fixation privilégié (4 fois la concentration plasmatique) avec une distribution uniforme. Une différence de distribution par rapport au rat est observée chez le lapin : le magnolol est très rapidement absorbé au niveau digestif avec une biodisponibilité modérée, de l'ordre de 10 %. Au niveau métabolique, le magnolol conduit à la production de métabolites de type oxydatif : isomagnolol, tétrahydromagnolol et autres dérivés biphényles, dont la majorité (65 %) est excrétée par les fèces via la bile en moins de 24 heures, avec une plus faible élimination par l'urine (11 %) sous forme de dérivés glucurono-conjugués.

4.8.2. Données de toxicologie expérimentale

Dans une étude préliminaire de 21 jours réalisée chez le rat avec la dose de 480 mg/kg p.c./j, aucune différence significative n'a été observée par rapport aux témoins.

Dans une étude de toxicité sub-aiguë (90 jours), réalisée chez le rat selon des BPL (bonnes pratiques de laboratoire), avec des doses de 0, 60, 120 et 240 mg/kg p.c./jour d'un extrait de Magnolia contenant 94 % de magnolol et 2 % d'honokiol, certains effets ont été plus fréquemment observés, avec une différence statistiquement significative par rapport aux témoins, mais sans effet-dose et sans conséquence histologique (augmentation du taux de bilirubine et de la natrémie, diminution du taux de potassium urinaire, différences de poids d'organes (rate, thyroïde et rein)).

A partir des résultats de cette étude, la DSEIO (dose sans effet indésirable observé) a été fixée à 240 mg/kg p.c./jour.

Plusieurs études de génotoxicité ont été réalisées *in vitro* et *in vivo* avec le NI :

- un test d'Ames sur les souches TA 98, 100, 1535, 1537 et *E.coli* avec et sans activation métabolique jusqu'à la dose de 5000 µg/boîte. Aucune élévation du nombre de revertants n'a été observée selon les critères de la méthodologie ;
- deux tests d'aberrations chromosomiques ont été réalisés sur cellules CHO (cellules dérivées de l'ovaire de hamster) et sur cellules V79 (cellules d'embryon de hamster Syrien) avec et sans activation métabolique. Les concentrations utilisées étaient faibles (inférieures à 55 µg/mL) en raison d'une cytotoxicité ayant entraîné une réduction significative de l'index mitotique. Les résultats ne montrent pas d'élévation significative du nombre d'aberrations chromosomiques par rapport aux cellules témoins ;
- un test du micronoyau a été réalisé chez la souris par voie orale (gavage) à la plus forte dose de 2500 mg/kg p.c., déterminée par un test préalable de toxicité. Aucune élévation significative du nombre de micronoyaux n'a été observée, contrairement au témoin positif (cyclophosphamide).

La FSA a jugé ces informations satisfaisantes.

L'Anses juge les informations d'ordre toxicologique transmises par le pétitionnaire satisfaisantes. Ces informations sont complètes et conformes aux exigences requises pour la mise sur le marché de ce type de produit.

Les données relatives aux concentrations et à la sécurité des composés majoritaires du NI, le magnolol et l'honokiol sont suffisantes pour caractériser le niveau de sécurité lié à l'utilisation du NI, telle que proposée par le pétitionnaire, comme acceptable.

Les composés minoritaires du NI sont dosés par des méthodes adaptées et validées, garantissant des teneurs faibles, selon les estimations fournies.

4.8.3. Pouvoir allergique et étiquetage

Le pétitionnaire indique que les produits contenant le NI seront étiquetés selon les exigences de la réglementation européenne sur l'étiquetage.

Le pétitionnaire se fonde sur l'absence démontrée de protéines dans l'extrait pour confirmer l'absence de risque allergique.

La FSA a jugé ces informations satisfaisantes.

Ces informations n'appellent pas de remarque de l'Anses.

5. CONCLUSION

La FSA a jugé satisfaisantes les informations transmises par le pétitionnaire et estime que l'utilisation du NI, telle que prévue, ne présente pas de risque pour le consommateur.

L'Anses estime que sur les aspects toxicologiques, aux concentrations des composants liés à l'extrait, les éléments scientifiques fournis permettent d'estimer que le niveau de sécurité lié à l'utilisation du NI, telle que proposé par le pétitionnaire, est acceptable. Cependant, les éléments transmis par le pétitionnaire sont insuffisants pour garantir l'identité botanique de la matière première utilisée lors du procédé d'extraction. Il conviendrait en particulier de préciser la localisation géographique et l'identification des acteurs lors du contrôle de routine de l'identité botanique des lots livrés et destinés à l'extraction.

L'Anses estime par ailleurs que le procédé de production du NI doit être précisé, notamment en ce qui concerne :

- le respect des règles HACCP entre le lieu de production végétale et le lieu d'extraction ;
- les traitements éventuellement appliqués après récolte et lors des transports et du stockage ;
- les risques de contamination par des agents pesticides ou des fumigations après récolte ;
- l'éventuelle présence de mycotoxines.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

MOTS-CLES

Nouvel ingrédient, plante, Magnolia, extrait, CO₂ supercritique