

La direction générale

Maisons-Alfort, le 15 février 2016

AVIS

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

relatif à un projet de simplification des entrées antimousses, en tant qu'auxiliaires technologiques, de l'arrêté du 19 octobre 2006 par regroupement des substances à base de copolymères d'oxyde d'éthylène (OE) et d'oxyde de propylène (OP) en deux familles.

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

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 26 février 2015 d'une demande d'avis relatif à un projet de simplification des entrées antimousses, en tant qu'auxiliaires technologiques, de l'arrêté du 19 octobre 2006 par regroupement des substances à base de copolymères d'oxyde d'éthylène (OE) et d'oxyde de propylène (OP) en deux familles.

2. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

En application du décret du 10 mai 2011 fixant les conditions d'autorisation et d'utilisation des auxiliaires technologiques pouvant être employés dans la fabrication des denrées destinées à l'alimentation humaine¹, l'Anses dispose de quatre mois à compter de la réception du dossier pour donner un avis.

¹ Décret n° 2011-509 du 10 mai 2011 fixant les conditions d'autorisation et d'utilisation des auxiliaires technologiques pouvant être employés dans la fabrication des denrées destinées à l'alimentation humaine. JO RF 12 mai 2011, Texte 27 sur 172.

Après finalisation d'un premier examen du dossier de demande le 18 juin 2015, le groupe de travail « Evaluation des substances et procédés soumis à autorisation en alimentation humaine (GT ESPA) » a estimé que le dossier manquait d'informations nécessaires pour mener à bien son évaluation. Dans le cadre prévu par l'Anses du traitement des demandes d'avis sur des autorisations d'emploi industriel des substances chimiques en alimentation humaine, les pétitionnaires de la saisine ont été auditionnés par le GT ESPA le 18 juin 2015 en présence de la Dgccrf. A la suite de cette audition une demande d'informations complémentaires a été envoyée par l'Anses le 1^{er} juillet 2015 dans laquelle étaient précisées les informations manquantes, notamment concernant les aspects chimiques des auxiliaires technologiques concernés et les données toxicologiques de copolymères estérifiés. Des compléments d'information finaux ont été reçus par l'Anses le 21 septembre 2015.

3. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du groupe de travail « Evaluation des substances et procédés soumis à autorisation en alimentation humaine (GT ESPA) ». Les travaux ont été présentés au GT ESPA, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques les 21 mai, 18 juin et 26 novembre 2015. L'avis final a été validé par le GT ESPA réuni le 17 décembre 2015.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

4. ANALYSE ET CONCLUSION DU GT ESPA

4.1. Concernant les caractéristiques chimiques des auxiliaires technologiques concernés

L'objet de la demande est de rationaliser dans l'arrêté du 19 octobre 2006² les entrées relatives aux antimousses à base de copolymères d'oxyde d'éthylène (OE) et d'oxyde de propylène (OP) en deux familles (entrées).

D'une part, le dossier de demande propose de regrouper les antimousses correspondant à 13 entrées de l'arrêté du 19 octobre 2006, dans une seule catégorie qui porterait le nom de « copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène (ratio entre 0 et 100 %) initiés par des alcools (C-8 à C-18) ou par le monopropylèneglycol ou par des triols (glycérol ou triméthylolpropane –TMP) ou par du sorbitol, poids moléculaire compris entre 300 et 8000 g/mol ».

D'autre part, le dossier de demande propose également de regrouper des antimousses estérifiés correspondant à 15 entrées de l'arrêté du 19 octobre 2006, dans une seule catégorie qui porterait le nom de « copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène (ratio entre 0 et 100 %) initiés

² Arrêté du 19 octobre 2006 relatif à l'emploi d'auxiliaires technologiques dans la fabrication de certaines denrées alimentaires. JO République Française, 2 décembre 2006.

par des alcools (C-8 à C-18) ou par le monopropylèneglycol ou par des triols (glycérol ou triméthylolpropane –TMP) ou par du sorbitol, poids moléculaire compris entre 300 et 8000 g/mol, estérifiés par les acides gras alimentaires ou les acides gras du « tall oil » ou les huiles végétales alimentaires ou huiles acides végétales ».

Tous les composés sont produits par polymérisation de l'oxyde d'éthylène et/ou de l'oxyde de propylène en présence d'un initiateur et d'un catalyseur. Ces polymères ont une structure linéaire quand l'initiateur est une molécule possédant deux fonctions alcools. Avec un initiateur multifonctionnel tel que le glycérol, le sorbitol ou le triméthylolpropane, les polymères forment des ramifications. De manière générale, la présence de polyol confère à ces produits une meilleure efficacité que celle des copolymères d'oxyde d'éthylène et de propylène. Ces polymères sont actuellement autorisés en France en tant qu'auxiliaires technologiques antimousses dans l'industrie alimentaire et notamment dans celle de la fabrication du sucre. Quelques produits sont également autorisés dans l'industrie de fabrication des flageolets ou des petits pois en conserve ou surgelés.

De l'avis du GT ESPA, compte tenu de leur structure chimique similaire, il est possible de les regrouper dans une seule entrée pour les besoins réglementaires. Toutefois, le GT ESPA rappelle que ces polymères ne sont pas des produits purs car composés d'un mélange de différentes molécules de longueur de chaîne différente. Par conséquent, ils peuvent contenir des impuretés sous la forme de monomères, oligomères, catalyseurs ou de produits de dégradation et sont généralement associés à des co-formulants dans les préparations commerciales. Ces impuretés nécessiteront donc d'être spécifiées dans les critères de pureté correspondants.

Le GT ESPA propose de définir dans les critères de pureté des composés concernés par le premier regroupement les composants majeurs de la préparation de l'antimousse, en sus des copolymères en tant que principes actifs.

Pour augmenter l'hydrophobicité des antimousses à base d'oxyde d'éthylène et de propylène, soit il est possible soit d'augmenter la proportion des motifs de propylène aux dépens des motifs d'éthylène, soit d'estérifier le polymère par un acide gras de chaîne aliphatique plus ou moins longue ce qui correspond au deuxième regroupement proposé.

Les polymères estérifiés sur les acides gras alimentaires sont le plus souvent obtenus par polyéthoxylation d'acides gras (ou par estérification de polyéthylène glycols). Ils peuvent être mono- ou di-estérifiés, selon la fonctionnalité du polymère. Selon leur degré d'estérification et la longueur de la chaîne de l'acide gras, la solubilité dans les solvants apolaires de ces polymères sera différente. Ces polymères sont actuellement autorisés en France en tant qu'auxiliaires technologiques antimousses dans l'industrie alimentaire, notamment dans la fabrication du sucre. De la même manière que les composés du premier regroupement, quelques produits sont également autorisés dans l'industrie de fabrication des flageolets ou des petits pois en conserve ou surgelés.

Parmi les copolymères estérifiés sur les acides gras, le GT ESPA a remarqué la possible estérification sur du « tall-oil » qui est un coproduit de la production de la pâte à papier. Le « tall-oil » est constitué d'acides gras (oléique, linoléique, palmitique), d'acides résiniques (par ex. abiétique, pimarique) et de composés insaponifiables (hydrocarbures, stérols, alcools). Or, le GT ESPA remarque aussi que dans d'autres produits, comme les produits cosmétiques, du « tall-oil » distillé enrichi en acides gras contenant plus de 90 % d'acides gras³ peut être utilisé.

Le GT ESPA a considéré ainsi, compte tenu des différences en composition entre un « tall-oil » distillé et un « tall-oil » brut, qu'il convenait de s'assurer de la nature de « tall-oil » effectivement

³ T.V. Magee, D. F. Zinkel. Composition of American Distilled Tall Oils JAOCS, 69(4):321-324), 1992

utilisé dans le procédé d'estérification des polymères antimousses car les polymères estérifiés issus des deux procédés différeraient dans leur composition.

Les réponses fournies par le pétitionnaire dans les compléments d'informations envoyés à l'Anses ont permis de définir que les « tall-oil » utilisés dans le procédé d'estérification étaient uniquement des fractions enrichies en acides gras contenant moins de 2 % d'acides résiniques et acceptables pour un usage alimentaire à ces concentrations.

Concernant les polymères estérifiés sur les huiles acides végétales, ces huiles sont des coproduits de l'huilerie obtenus soit par hydrolyse acide des pâtes de neutralisation issues du raffinage chimique des huiles végétales brutes, soit par récupération des condensats de désodorisation issus du raffinage physique des huiles végétales brutes. Elles peuvent contenir de 30 à 80 % d'acides gras libres contrairement aux huiles végétales raffinées qui sont constituées à plus de 95 % de triglycérides. Le GT ESPA a souhaité obtenir des précisions sur le procédé d'estérification des copolymères sur les huiles végétales.

Les réponses fournies par le pétitionnaire dans les compléments d'informations envoyés à l'Anses ont permis de confirmer qu'un procédé de transestérification est utilisé, avec une réaction des copolymères d'OE et d'OP avec les acides gras libérés à partir des triglycérides.

Le GT ESPA propose, par conséquent, que le terme « copolymères estérifiés sur les huiles végétales alimentaires » soit modifié par « copolymères transestérifiés sur les huiles végétales alimentaires ».

4.2. Concernant les aspects toxicologiques

4.2.1. Premier regroupement

En général, les copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène sont absorbés dans le tractus gastro-intestinal et leur absorption dépend de leur masse molaire. Par ailleurs, leur absorption décroît lorsque le contenu en oxyde d'éthylène (OE) augmente et leur absorption augmente avec le contenu en oxyde de propylène (OP). Pour les antimousses de type alkyl alkoxyolate d'alcool, les données toxicologiques obtenues avec des produits condensés sur un éthoxyolate d'alcool chez le rat et chez des volontaires montrent une absorption importante et une excrétion rapide. Les études de toxicité disponibles, bien que ne couvrant pas la totalité de tous les copolymères susmentionnés, ne révèlent aucun motif d'inquiétude comme résumé ci-après.

Les copolymères d'OE et d'OP condensés sur le butanol sont absorbés dans le tractus gastro-intestinal et leur absorption est dépendante de la masse molaire. Les très nombreuses études de toxicité disponibles ont permis l'identification de diverses valeurs toxicologiques de référence (VTR) et ont écarté les risques toxicologiques pour les dérivés de masse moléculaire (MM) >1000 g/mol. Une valeur toxicologique de référence – VTR (Reference dose - RfD) de 0,09 mg/kg poids corporel (pc)/jour a été établie par le US EPA pour le n-butanol⁴.

Les copolymères d'OE et d'OP condensés sur les polyéthylènes glycols (PEG) présentent une absorption négligeable pour des MM >3000 g/mol. Pour les masses moléculaires plus faibles, l'absorption est forte avec une excrétion urinaire importante chez les volontaires. Il n'a pas été

⁴ Toxicological review of n-butanol (CAS N°. 71-36-3). In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). September 2011. EPA/635/R-11/081A

rapporté de métabolisme des molécules absorbées et les très nombreuses études de toxicité disponibles ne montrent pas de dangers toxicologiques particuliers⁵.

Les copolymères d'OE et d'OP condensés sur les propylènes glycols (oligomères et polypropylène glycols-PPG) sont absorbés rapidement puis métabolisés, ce qui conduit à leur dégradation complète en acide lactique lorsque l'exposition est faible, ou bien à leur élimination dans l'urine en 24 heures pour les PPG de MM entre 1000 et 2500 g/mol⁶. Pour les polymères de plus hautes masses molaires, la plus grande quantité est éliminée dans les fèces et seules des quantités minimales sont retrouvées dans l'urine. La base de données toxicologiques les concernant est complète, certaines études récentes ont été conduites selon les lignes directrices de l'ODCE^{7,8}. Les évaluations conduites par le SCF et l'EFSA, respectivement en 1996 et 2011 sur les polypropylènes glycols ont conclu à une absence de risque pour les PPG de MM <400 g/mol. Pour les PPG de masse molaire >400 g/mol, une dose journalière tolérable (DJT) de 1,5 mg/kg pc/jour avait été établie par le SCF en 1978⁹, cette valeur a été retenue par l'EFSA en 2011¹⁰. Pour les propylènes glycols, le Joint FAO/WHO Committee on Food Additives (JECFA) a attribué une dose journalière admissible (DJA) de 25 mg/kg pc/jour en 1974¹¹ et le SCF en 1996 leur a attribué une DJA similaire (25 mg/kg pc/jour) mais provisoire¹², cette dernière valeur a été retenue par l'EFSA en 2011¹⁰.

S'agissant des copolymères d'OE et d'OP condensés sur le glycérol, le glycérol absorbé peut être soit dégradé en CO₂, soit stocké dans le foie sous forme de glycogène ou encore incorporé dans les acides gras et les phospholipides. La base de données toxicologiques pour le glycérol contient essentiellement des études anciennes mais elle est acceptable et n'identifie pas de danger particulier¹³. Le triméthylolpropane –TMP a été considéré comme présentant un bas niveau de préoccupation toxicologique¹⁴. Le TMP n'a pas montré d'effets génotoxiques *in vitro* et une dose sans effet indésirable observé (DSEIO) de 200 mg/kg pc/jour a été identifiée à partir d'études d'exposition répétée alors qu'une DSEIO de 800 mg/kg pc/jour a été identifiée à partir d'une étude de toxicité sur la reproduction. A partir de ces études, les doses d'exposition considérées comme

⁵ SIDS Initial assessment profile. Ethylene glycol, diethylene glycol, triethylene glycol, tetraethylene glycol, pentaethylene glycol (ethylene glycols category). SIAM 18, 20-30 April 2004; Smyth HF et al. Oral toxicity and excretion of four commercial polyoxyalkylene glycol compounds. Toxicol and Applied Pharmacol 16,675-680, 1970; Informations confidentielles The Dow Chemical Company.

⁶ Final report on the safety assessment of polyethylene glycols (PEGs° -6, -8, -312, -75, -150, -14M, -20M. J Am Coll Toxicol 12(5): 429-457, 1993; Final report on the safety assessment of propylene glycol and polypropylene glycols. J Am Coll Toxicol 13(6): 437-491; 1994; Frujitié-Pöllöth C. Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. Toxicology 214: 1-38, 2005; Science assessment document for tolerance reassessment: Polyethylene glycol esters of fatty acids. Surfactants Task Force, Valdosta, GA, USA. February 10, 2005.

⁷ Organisation de développement et de coopération économiques.

⁸ Final report on the safety assessment of PPG-12-Buteth-16, PPG-9-Bueth-12, PPG-26-Bueth-26, and PPG-28-Buteth-35. Int J Toxicol 19 (Suppl. 1):47-67, 2000; Fowles et al. A toxicological review of the propylene glycols. Crit Rev Toxicol, 43 (4):363-390, 2013; Fowles JR, Banton ML, Pottenger LH. A toxicological review of the propylene glycols. Crit Rev Toxicol, 43(4), 363-390, 2013; Safety assessment of poloxamers 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403, and 407, poloxamer 105 benzoate, and poloxamer 182 dibenzoate as used in cosmetics. Int J Toxicol 27(Suppl. 2): 93-128, 2008.

⁹ Reports of the Scientific Committee for Food. 1978. Sixth series. (Opinion expressed 28 September 1978). European Commission. Brussels-Luxembourg; Reports of the Scientific Committee for Food. 1996. Thirty-fifth Series. European Commission, Luxembourg.

¹⁰ EFSA Journal 2011; 9(12):2482.

¹¹ WHO Food Additives Series No. 5. 1974. WHO, Geneva, Switzerland; Reports of the Scientific Committee for Food. 1996. Thirty-fifth Series.

¹² Opinions on the Scientific Committee for Food European Commission, Luxembourg.

¹³ SIDS Initial Assessment Report for SIAM 14. Glycerol CAS N°: 56-81-5. Paris, 26-28 March 2002; Litterature review for glycerol and glycols. HSE Consulting and Sampling, Inc. Omaha, NE 68130.

¹⁴ SIDS Initial Assessment. OECD SIDS Trimethylpropane. CAS N°: 77-99-6. UNEP Publications.

de bas niveau de préoccupation (EDLC - estimated dose of low concern) dans l'évaluation de l'OECD ont été définies comme étant, respectivement, 2 mg/kg pc/jour et 8 mg/kg pc/jour¹⁴.

Dans le cas des copolymères d'OE et d'OP condensés sur le sorbitol, le sorbitol est absorbé puis métabolisé par le foie en fructose et glucose. Aucun effet sur la reproduction ne lui a été associé¹⁵, le seul effet toxique rapporté est un effet laxatif à fortes doses et le JECFA lui a attribué une DJA non-spécifiée¹⁶. Le GT ESPA estime que les études présentées bien qu'étant anciennes sont recevables.

En résumé, concernant les substances dans le premier regroupement le GT ESPA estime que les données rassemblées n'identifient pas d'alertes toxicologiques majeures remettant en question leur regroupement. Malgré le fait que les études toxicologiques soient anciennes, elles sont complètes et peuvent être considérées comme acceptables.

4.2.2. Deuxième regroupement

Le deuxième regroupement est constitué des substances concernées par le premier regroupement mais estérifiées à des acides gras alimentaires, à des acides gras du « tall-oil » et à des huiles végétales. Dans un premier temps, le GT ESPA avait observé que le dossier présenté en soutien à cette demande était incomplet car aucune donnée toxicologique spécifique sur les copolymères estérifiés n'était présentée. En particulier, le GT ESPA avait considéré que des données sur le métabolisme de ces substances étaient nécessaires afin d'établir si une dé-estérification pouvait avoir lieu dans l'organisme.

Les réponses fournies par le pétitionnaire aux compléments d'informations envoyés à l'Anses ont permis de confirmer, par des données confidentielles issues d'études *in vitro* sur l'hydrolyse par des enzymes digestives (lipases gastrique et pancréatique) des esters des copolymères ainsi que *in vivo* chez le rat (après administration orale ou intraveineuse) et chez l'Homme (avec une distribution identique à celle du rat)¹⁷, que dans les conditions correspondant à l'exposition résultant de l'usage revendiqué, ces esters d'acides gras peuvent être hydrolysés *in vivo*. Par ailleurs, les données toxicologiques sur les esters PEG d'acides gras montrent une faible toxicité après administrations orale, épidermique, intrapéritonéale ou intraveineuse¹⁸.

L'ensemble de ces données confirment que lors de la dé-estérification, les copolymères estérifiés produisent d'une part des acides gras qui sont présents dans l'alimentation courante et, d'autre part, des substances appartenant au premier groupe sujet de cette saisine pour lesquelles des données toxicologiques sont disponibles.

4.3. Conclusions

Le GT ESPA estime que, compte tenu de leur structure chimique similaire, il est possible, pour des besoins réglementaires, de regrouper dans une seule entrée les copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène (ratio entre 0 et 100 %) initiés par des alcools (C-8 à C-18) ou par le monopropylèneglycol ou par des triols (glycérol ou triméthylolpropane -TMP) ou par du sorbitol, avec une masse molaire comprise entre 300 et 8000 g/mol.

¹⁵ McKenzie KM, Hauck WN, Wheeler AG, Roe FJC. Three-generation reproduction study of rats ingesting up to 10 % sorbitol in the diet – and a brief review of the toxicological status of sorbitol. *Fd Chem Toxicol* 24 (3): 191-200, 1986.

¹⁶ WHO Food additives series No. 5. 1974. World Health Organization. Geneva.

¹⁷ Klapacz J, Wilson DM. Opinion statement on hydrolysis of ester defoamer classes No. 6 of décret n° 2011-509. 31 August 2015. The Dow Chemical Company. Midland, MI, U.S.A.

¹⁸ Correction to the September 28, 2005, Inert ingredient tolerance reassessment of PEG Fatty Acids Esters. US EPA, Washington, D.C. 20460. August 16, 2006.

De même, le GT ESPA estime que pour des besoins réglementaires, il est possible de regrouper dans une seule entrée les copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène (ratio entre 0 et 100 %) initiés par des alcools (C-8 à C-18) ou par le monopropylèneglycol ou par des triols (glycérol ou triméthylolpropane –TMP) ou par du sorbitol, avec une masse molaire comprise entre 300 et 8000 g/mol, lorsqu'ils sont estérifiés par des acides gras alimentaires ou du « tall oil » des huiles végétales alimentaires ou des huiles acides végétales.

Toutefois, dans la mesure où certains copolymères d'OE et d'OP estérifiés une fois hydrolysés peuvent libérer des constituants tels que du n-butanol, de l'éthylène glycol, du polyéthylène glycol et triméthylolpropane–TMP pour lesquels des VTR ont été établies, il convient de s'assurer que l'exposition à ces constituants ne dépasse pas leur VTR respective dans les conditions d'application de l'auxiliaire technologique.

Le GT ESPA propose que les critères de pureté des deux regroupements objet du présent avis, définissent, en sus des principes actifs, les composants majeurs des préparations d'antimousses concernées.

Le GT ESPA propose que le terme « copolymères estérifiés sur les huiles végétales alimentaires » soit modifié pour clarté à « copolymères transestérifiés sur les huiles végétales alimentaires ou sur les huiles acides végétales ».

5. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du GT ESPA.

La Directrice générale suppléante

Caroline GARDETTE

MOTS-CLES

AUXILIAIRES TECHNOLOGIQUES, COPOLYMERES D'OXYDE DE PROPYLENE, COPOLYMERES D'OXYDE D'ETHYLENE, ESTERIFIES, ANTIMOUSSSES, REGROUPEMENT EN DEUX FAMILLES