

Maisons-Alfort, le 15 mai 2006

LA DIRECTRICE GÉNÉRALE

## **AVIS**

### **de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à un dossier d'autorisation de mise sur le marché de clinoptilolite comme ingrédient de complément alimentaire au titre du règlement (CE) n° 258/97 relatif aux nouveaux aliments et aux nouveaux ingrédients**

Par courrier reçu le 30 mars 2006, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 27 mars 2006 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'évaluation du rapport d'évaluation initiale rédigé par les autorités britanniques (Food Standard Agency) sur la mise sur le marché de la clinoptilolite, comme ingrédient dans un complément alimentaire, au titre du règlement (CE) n°258/97 relatif aux nouveaux aliments et nouveaux ingrédients alimentaires.

#### **Contexte**

La clinoptilolite est une zéolite naturelle formée par "dévitrification" de cendres volcaniques en milieu lacustre ou marin à des périodes géologiques remontant à des millions d'années, qui présente une structure cage constituée d'un tétraèdre de  $\text{SiO}_4$  et d' $\text{AlO}_4^-$  partageant des atomes d'oxygène. Les charges négatives sont neutralisées par des cations échangeables (calcium, magnésium, sodium, potassium et fer en particulier) pouvant donc être facilement déplacés par les métaux lourds. Le pétitionnaire se propose d'utiliser cette capacité d'échange de cations, qu'il qualifie de "très élevée", pour solliciter la mise sur le marché de la clinoptilolite sous la forme d'un complément alimentaire destiné à chélater les métaux lourds et adsorber les mycotoxines dans le tube digestif.

Certaines zéolites présentent des applications industrielles dans le domaine de la purification de l'eau ou des procédés du secteur agroalimentaire. Certaines sont, par ailleurs, autorisées en alimentation animale, notamment chez les porcs, les volailles et les lapins, comme additif dans la catégorie "agents liants, anti-mottants et coagulants". La clinoptilolite est également le principe actif d'un médicament anti-diarrhéique, autorisé en 1995 par l'agence du médicament cubaine.

Après consultation des Comités d'experts spécialisés "Nutrition" et "Résidus et contaminants chimiques et physiques" réunis le 20 et le 26 avril 2006, l'Afssa émet l'avis suivant :

#### **Considérant les aspects relatifs aux spécifications du nouvel ingrédient (NI)**

Le produit proposé se présente sous forme de capsules de gélatine contenant 250 mg de clinoptilolite. La consommation prévue est de 4 capsules par jour, soit 1 g du NI.

La clinoptilolite utilisée est d'origine australienne, issue d'une seule mine dont le pétitionnaire est propriétaire. Le pétitionnaire assure qu'un échantillon du minéral n'est conservé que si ses teneurs en métaux lourds, dioxines, protéines et micro-organismes satisfont à des "niveaux acceptables", lesquels niveaux ne sont pas définis dans le rapport. Les données sur la composition du NI fournies par le pétitionnaire sont issues de l'analyse de 5 échantillons de 0,1 g provenant d'un seul lot de production de taille inconnu.

La Food Standard Agency (FSA) note que les spécifications concernant certains métaux lourds (Pb, Cd, Hg, As) sont inférieures aux doses hebdomadaires tolérables provisoires définies par le

JECFA<sup>1</sup>, mais relève des teneurs élevées en oxydes de silicium du produit, qui sont susceptibles de conduire à l'accumulation de cristaux chez les personnes sujettes aux calculs rénaux.

L'Afssa estime que la spécification du NI devrait prendre en compte l'hétérogénéité de composition des prélèvements réalisés au sein d'un même dépôt minier, pouvant conduire à une variation importante de la teneur en certains métaux lourds. Cette variation concerne notamment le plomb, pour lequel une consommation hebdomadaire du NI, telle que recommandée par le pétitionnaire, pourrait conduire à des apports compris entre 19% et 30% de la dose maximale tolérable pour des personnes de respectivement 60 et 40 kg de poids corporel, sous l'hypothèse d'une variation de 30% de la teneur en plomb du NI.

#### **Considérant les aspects relatifs au procédé de fabrication**

Le procédé d'extraction de la roche et sa transformation en poudre sont clairement définis dans le dossier du pétitionnaire.

Du fait de la présence surprenante de protéines (0,7 mg/g de clinoptilolite), la FSA estime que la température de traitement de 100 °C est insuffisante pour dénaturer ces protéines. Elle ajoute qu'il est nécessaire que des études soient menées afin d'identifier la nature exacte de ces protéines et leur éventuelle allergénicité.

L'Afssa adhère à ces conclusions.

#### **Considérant les aspects relatifs à l'utilisation prévue du produit**

Le pétitionnaire prévoit plusieurs mentions sur l'étiquetage :

1. ne pas excéder la consommation quotidienne prévue de 4 gélules (soit 1 g de clinoptilolite) ;
2. les personnes enceintes, allaitantes et sous traitement médicamenteux doivent consulter un médecin avant toute utilisation du produit ;
3. l'allégation "Dans le cadre d'une alimentation équilibrée, aide à maintenir un corps en bonne santé".

La FSA estime que les informations fournies par le pétitionnaire sont insuffisantes pour juger de l'absence de risque lié à la consommation du produit.

L'Afssa suit cet avis en précisant que l'on ne dispose d'aucune argumentation à l'appui des doses recommandées.

#### **Considérant les informations fournies par une exposition humaine antérieure au NI**

Le pétitionnaire mentionne une consommation de biscuits et de pilules contenant le NI en Bulgarie après l'accident de Tchernobyl, aux fins de capter les métaux lourds, ainsi qu'une utilisation en tant qu'anti-diarrhéique sur autorisation de l'Agence cubaine du médicament.

La FSA estime que ces données ne sont pas suffisantes pour étayer ce point.

L'Afssa adhère à ces conclusions et souligne le fait que la description des expérimentations sur volontaires apparaît de qualité très médiocre. Elle s'interroge également sur les arguments fondant le conseil de prudence prévu pour l'étiquetage : "consulter un médecin en cas de grossesse, de prise de médicaments ou d'affection" dans la mesure où le pétitionnaire considère qu'il n'y a pas d'interactions médicamenteuses avec la clinoptilolite et insiste sur son caractère non toxique pour la reproduction et son absence de tératogénicité.

#### **Considérant les informations nutritionnelles sur le NI**

Le pétitionnaire présente le NI comme possédant des capacités d'absorption des métaux lourds (notamment le cadmium et le plomb) et des mycotoxines, ce qui contribuerait à l'élimination dans le tube digestif des métaux lourds et mycotoxines ingérés.

---

<sup>1</sup> Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

La FSA s'interroge sur le fait que le NI pourrait lier certains oligo-éléments essentiels présents en très faible quantité dans le tube digestif et induire une déficience, voire une carence en ces éléments. En effet, les études chez l'animal supplémenté avec le NI ont été réalisées avec des régimes enrichis en certains oligo-éléments, et ne permettent donc pas de mettre en évidence de telles carences.

La FSA n'émet pas d'avis sur les études *in vitro* analysant la capacité de liaison de la clinoptilolite avec les micronutriments et les vitamines et estime que des études d'exposition au produit chez l'homme doivent être réalisées.

L'Afssa suit cette conclusion. Elle souligne en outre que l'effet revendiqué par le pétitionnaire à savoir l'élimination des métaux lourds et des mycotoxines n'est pas scientifiquement étayé. Elle précise enfin que le NI n'a reçu une autorisation d'utilisation en alimentation animale que comme agent anti-mottant et liant et à des doses très supérieures à celles préconisées par le pétitionnaire pour l'alimentation humaine.

#### **Considérant les aspects relatifs aux informations microbiologiques**

Le pétitionnaire indique que, du fait de sa faible hydratation, le NI est peu exposé à une contamination bactérienne, et assure que le chauffage du produit à plus de 100°C avant son encapsulation permet de détruire tout micro-organisme.

La FSA considère que la température de traitement proposée est insuffisante pour détruire les spores bactériennes, et demande au pétitionnaire des analyses montrant l'absence de contamination microbiologique du NI.

L'Afssa suit cet avis.

#### **Considérant les aspects relatifs aux informations toxicologiques**

Le pétitionnaire présente les résumés de deux d'études *in vitro* visant à démontrer :

- que les ions comme le sodium, le magnésium et le calcium sont fortement échangeables et que certains métaux comme le lanthane, le titane ou l'ytrium sont peu échangeables ;
- que des ions comme le calcium, le manganèse et le phosphore se dissolvent plus rapidement dans l'estomac que les xéno-éléments (expérimentation en liquide gastrique synthétique).

Le pétitionnaire présente également les résumés de plusieurs études de toxicité aiguë, subchronique (1 à 6 mois) sur la reproduction et le développement *in vivo* par voie orale chez le rongeur et la truie ainsi qu'une étude de cancérogenèse (2 ans) par inhalation et de tolérance cutanée chez le rat, visant à montrer l'absence d'effet toxique de la clinoptilolite.

La FSA considère que les données de toxicité chronique sont insuffisantes sur le plan sécuritaire. Elle note que la plupart des expérimentations n'indiquent pas la granulométrie des composés testés et requiert des informations complémentaires pour confirmer la pertinence de ces études, sachant que la taille des particules de clinoptilolite est de 30-50 µm. Elle mentionne une publication, non présentée par le pétitionnaire, dans laquelle des effets sur l'hématopoïèse et la chimie sanguine ont été observés chez la souris nourrie par un régime contenant 12,5 ou 25% de clinoptilolite (particules de 2,68 µm) ; les effets attribués à une irritation/inflammation intestinale seraient moindres pour des poudres plus fines. Il est demandé que ces résultats soient confirmés pour les préparations de clinoptilolite proposées.

En outre, la FSA demande que, dans le cadre de l'étiquetage, "le cas des enfants soit pris en compte, soit en terme de dose recommandée, soit en terme d'usage déconseillé, ainsi qu'une mention indiquant la présence d'oxydes de silicium pour les sujets sensibles aux calculs rénaux".

L'Afssa considère que le dossier du pétitionnaire est trop succinct pour que l'on puisse se prononcer sur la validité des données présentées, en particulier dans le cas présent où la plupart des expérimentations donnent des résultats négatifs. Elle estime qu'il est indispensable de disposer des études originales et de pouvoir vérifier qu'elles ont été conduites selon les standards internationaux tant en matière de protocole qu'en matière de qualité d'exécution et d'analyse des données.

### **En conclusion**

La FSA considère que le dossier présenté par le pétitionnaire n'apporte pas les données suffisantes pour garantir la sécurité d'utilisation du NI. En particulier, des études d'exposition au produit chez l'homme doivent être présentées.

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments :

- adhère à cette position en soulignant le caractère lacunaire du dossier relatif à la clinoptilolite en tant que NI entrant dans la composition du complément alimentaire, constitué de résumés hétérogènes de publications et rapports cités en référence ainsi que les incohérences comme les recommandations de prudence aux femmes enceintes alors que le pétitionnaire conclut à l'absence d'effets tératogènes ;
- estime que la variabilité de la composition chimique du produit doit être étudiée sur un plus grand nombre d'échantillons de production correspondant à différents sites de prélèvement minier, afin d'analyser les teneurs en métaux lourds ;
- insiste sur les questions relatives à un éventuel effet de chélation du NI sur d'autres oligo-éléments et minéraux essentiels présents dans le tube digestif ;
- souligne la nécessité de disposer des études de toxicologie originales et de pouvoir vérifier qu'elles ont été conduites selon les standards internationaux tant en matière de protocole qu'en matière de qualité d'exécution et d'analyse des données ;
- récuse l'intérêt d'une telle substance pour éliminer certains contaminants alimentaires alors que les réglementations existantes et les nombreux contrôles réalisés régulièrement visent à garantir la protection des consommateurs vis-à-vis de la présence de ces contaminants dans les denrées alimentaires.

**Pascale BRIAND**