

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 20 avril 2018

AVIS

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

**relatif à une demande d'extension d'autorisation d'emploi d'une transglutaminase
issue d'une souche non génétiquement modifiée de *Streptomyces mobaraensis*
(synonyme antérieur *Streptoverticillium mobaraense*) pour la production de lait UHT,
à l'exception du lait de vache**

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 à 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 publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 24 janvier 2018 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : Demande d'avis relatif à une demande d'extension d'autorisation d'emploi d'une transglutaminase issue d'une souche non génétiquement modifiée de *Streptomyces mobaraensis* (synonyme antérieur *Streptoverticillium mobaraense*) pour la production de lait UHT, à l'exception du lait de vache.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'enzyme principale est une transglutaminase (E.C. 2.3.2.13). Elle catalyse la formation de liaisons covalentes entre les résidus de lysine et de glutamine des protéines modifiant ainsi la texture des produits et est produite par la souche de *Streptomyces mobaraensis* non génétiquement modifiée S-8112 (nommée *Streptoverticillium mobaraense* jusqu'en 2003).

L'emploi de cette transglutaminase est autorisé par l'arrêté du 19 octobre 2006¹ modifié pour la biscuiterie, la viennoiserie, la pâtisserie, la panification (à l'exception du pain de tradition française), la panification spéciale, la production de fromages au lait pasteurisé [à l'exclusion de ceux bénéficiant d'une Appellation d'Origine Contrôlée (AOC)], de spécialités fromagères au lait pasteurisé et de produits laitiers gélifiés au lait pasteurisé et pour la fabrication de produits à base de viandes reconstituées et de produits à base de poissons et d'autres produits de la mer.

¹ Arrêté du 19 octobre 2006 relatif à l'emploi d'auxiliaires technologiques dans la fabrication de certaines denrées alimentaires

Cette transglutaminase a fait l'objet de quatre avis favorables de l'Afssa puis de l'Anses le 9 octobre 2001 pour l'industrie céréalière (saisine 1999-SA-0057)², le 24 mai 2004 pour la production de fromages au lait pasteurisé (à l'exclusion de ceux bénéficiant d'AOC), de spécialités fromagères au lait pasteurisé et de produits laitiers gélifiés au lait pasteurisé (saisine 2004-SA-0049)³, le 22 décembre 2008 pour la production de produits reconstitués à base de poissons et d'autres produits de la mer (saisine 2008-SA-0272)⁴ et le 19 juin 2017 pour la production de snacks à base de végétaux, de protéines d'œuf ou de lait (saisine 2017-SA-0066)⁵.

L'objet de cette nouvelle demande est une extension d'autorisation d'emploi de l'enzyme alimentaire à une nouvelle application technologique : la production de lait UHT, à l'exception du lait de vache.

Ce dossier entre dans le cadre du décret du 10 mai 2011⁶ fixant les conditions d'autorisation et d'utilisation des auxiliaires technologiques pouvant être employés dans la fabrication des denrées destinées à l'alimentation humaine. Selon l'article 1 de l'arrêté du 7 mars 2011⁷, le dossier doit être établi selon le guide⁸ de l'Autorité européenne de sécurité des aliments/European Food Safety Authority (EFSA) pour la soumission d'un dossier sur les enzymes alimentaires.

2. 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 collective a été menée par le GT « Biotechnologie » le 15 mars 2018 sur la base d'un rapport initial rédigé par un rapporteur.

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. Dans ce contexte, un expert n'a pas pris part aux travaux et délibérations sur cette saisine en raison d'un lien d'intérêt vis-à-vis du pétitionnaire de la demande d'extension d'autorisation d'emploi de l'enzyme.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

² Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à une demande d'extension d'emploi de transglutaminase de *Streptovorticillium mobaraense* dans l'industrie céréalière. Saisine 1999-SA-0057. 9 octobre 2001

³ Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'extension d'emploi de la transglutaminase de *Streptovorticillium mobaraense* pour la production de fromages au lait pasteurisé (à l'exclusion des AOC), des spécialités fromagères au lait pasteurisé et des produits laitiers gélifiés au lait pasteurisé. Saisine 2004-SA-0049. 24 mai 2004

⁴ Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur la demande d'extension d'autorisation d'emploi d'une transglutaminase de la souche de *Streptomyces mobaraensis* non génétiquement modifiée S8112 pour les produits reconstitués à base de poissons et d'autres produits de la mer. Saisine 2008-SA-0272. 22 décembre 2008

⁵ Avis relatif à une demande d'extension d'autorisation d'emploi d'une transglutaminase issue d'une souche non génétiquement modifiée de *Streptomyces mobaraensis* (synonyme antérieur *Streptovorticillium mobaraense*) pour la production de snacks à base de végétaux, de protéines d'œuf ou de lait. Saisine 2017-SA-0066. 19 juin 2017

⁶ 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

⁷ Arrêté du 7 mars 2011 relatif aux lignes directrices pour la constitution des dossiers de demande d'autorisation d'emploi d'auxiliaires technologiques en alimentation humaine

⁸ Guidance of EFSA prepared by the Scientific Panel of Food Contact Material, Enzymes, Flavourings and Processing Aids on the Submission of a Dossier on Food Enzymes. *The EFSA Journal* (2009) 1305, 1-26

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT

Les caractéristiques de l'enzyme alimentaire, le procédé de production et la souche de production (S-8112) ne sont pas modifiés dans cette nouvelle demande d'extension d'autorisation d'emploi.

3.1 Applications technologiques envisagées

L'enzyme alimentaire est un auxiliaire technologique destiné à être utilisé pour la production de lait UHT, à l'exception du lait de vache.

3.2 Réaction et devenir dans les denrées alimentaires

Les produits de réaction de la transglutaminase sont des protéines réticulées.

Dans les conditions recommandées par le pétitionnaire, la transglutaminase est inactivée de façon irréversible par l'étape de chauffage intervenant dans la production de lait UHT.

3.3 Critères de pureté

Les critères de pureté chimique et biologique répondent aux exigences de l'arrêté du 19 octobre 2006¹ modifié.

3.4 Données de sécurité

L'étude de toxicité subchronique pendant 90 jours chez le Rat, présente dans le dossier initial de demande d'autorisation d'emploi de l'enzyme alimentaire, avait permis d'identifier une dose sans effet néfaste observée (NOAEL⁹) de 686,70 mg TOS/kg de poids corporel/jour.

La marge de sécurité est calculée selon la méthode du Budget¹⁰ pour la population générale. Les niveaux de consommation alimentaire utilisés sont basés sur la consommation physiologique maximale, c'est-à-dire une consommation quotidienne hors boissons (sauf pour le lait) de 50 g de denrées alimentaires/kg de poids corporel.

L'exposition alimentaire a été calculée par le GT « Biotechnologie » en considérant que 50 % des denrées alimentaires consommées quotidiennement par la population générale sont traitées par l'enzyme à la dose maximale recommandée avec une activité enzymatique conservée intégralement dans les denrées. La dose maximale d'enzyme recommandée parmi les différents usages autorisés et revendus correspond à l'emploi dans la production de snacks à base de végétaux et de protéines d'œuf ou de lait. Le choix des 50 % est basé sur l'étendue des denrées alimentaires susceptibles d'être traitées par l'enzyme en tenant compte :

- des usages autorisés [biscuiterie, viennoiserie, pâtisserie, panification (à l'exception du pain de tradition française), panification spéciale, fromages au lait pasteurisé (à l'exclusion des AOC), spécialités fromagères au lait pasteurisé, produits laitiers gélifiés au lait pasteurisé, produits à base de viandes reconstituées et produits à base de poissons et d'autres produits de la mer],
- de l'usage pour les snacks à base de végétaux et de protéines d'œuf ou de lait ayant reçu un avis favorable de l'Anses et
- des usages revendus dans la demande d'extension d'autorisation d'emploi, objet de la saisine : lait UHT, à l'exception du lait de vache.

⁹ No Observed Adverse Effect Level

¹⁰ FAO/WHO (2009). Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food: Chapter 6. Dietary exposure assessment of chemicals in food. Environmental health criteria 240, World Health Organization 2009. http://whqlibdoc.who.int/ehc/WHO_EHC_240_9_eng_chapter6.pdf

Le GT « Biotechnologie » a conservé ses hypothèses formulées pour le calcul de l'exposition alimentaire lors de la précédente extension d'autorisation d'emploi de cette transglutaminase (avis du 19 juin 2017⁵) en considérant que la consommation de lait UHT hors lait de vache et la dose d'enzyme recommandée pour ce nouvel usage, très inférieure à la dose maximale d'enzyme recommandée dans les différents usages, ne conduisent pas à revoir le pourcentage de 50 % des denrées consommées retenu pour ce calcul.

Le rapport de la dose sans effet néfaste observé (NOAEL) et de la consommation maximale de l'enzyme *via* les denrées alimentaires permet de calculer une marge de sécurité de 2954.

Le pétitionnaire présente également des calculs d'exposition alimentaire, moyenne et au 95^{ème} percentile, pour différentes classes d'âge de la population en utilisant des données de consommation alimentaire françaises présentes dans la base de données européenne Datex¹¹ pour les catégories de denrées correspondantes à l'ensemble des usages de l'enzyme :

- usages déjà autorisés en France,
- snacks à base de végétaux et de protéines d'œuf ou de lait,
- usages revendiqués dans cette demande d'extension d'autorisation d'emploi de l'enzyme. La consommation de denrées « apparentées », non retenues pour une autorisation d'emploi en France, est également prise en compte.

Les marges de sécurité calculées à partir des données de consommation moyenne et de la NOAEL de l'enzyme sont supérieures à la marge de sécurité obtenue par la méthode du Budget. Celles calculées à partir des données de consommation au 95^{ème} percentile sont également supérieures à la marge de sécurité obtenue par la méthode du Budget sauf pour les catégories des enfants¹² et des adolescents¹³ dont les marges de sécurité calculées sont respectivement de 1516 et de 2633.

3.5 Allergénicité

La recherche d'identités globale et locale par comparaison avec la séquence de la transglutaminase de *Streptomyces mobaraensis* n'a pas mis en évidence d'homologie de séquence avec des allergènes connus, en dehors d'elle-même. Des réactions allergiques ont été signalées dans la littérature en lien avec la transglutaminase de *Streptomyces mobaraensis* mais il s'agit essentiellement de maladies professionnelles observées notamment en boulangerie/biscuiterie¹⁴.

La consommation orale de la transglutaminase de *Streptomyces mobaraensis* *via* les denrées traitées n'est pas une voie à risque pour ce potentiel allergénique. Mais sur le site de production et lors de la mise en œuvre de l'enzyme, il conviendra de prévenir chez les opérateurs, le risque de sensibilisation par inhalation et par contact cutané d'aérosols ou de particules de cette enzyme alimentaire. Le port de masque et de vêtements de protection devra être recommandé pour prévenir les sensibilisations des opérateurs.

¹¹ <http://www.efsa.europa.eu/en/datexfoodcdb/datexfooddb.htm>

¹² De 36 mois à 9 ans

¹³ De 10 à 17 ans

¹⁴ De Palma G, Apostoli P, Mistrello G, Zanotta S, Bertorelli G. Microbial transglutaminase: a new and emerging occupational allergen. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:553-554

3.6 Conclusion du GT

Au vu des résultats fournis et dans les conditions d'emploi présentées par le pétitionnaire, le Groupe de travail « Biotechnologie » n'a pas mis en évidence de risque sanitaire pour le consommateur vis-à-vis de l'extension d'autorisation d'emploi de la transglutaminase issue d'une souche non génétiquement modifiée de *Streptomyces mobaraensis* (synonyme antérieur *Streptovercillium mobaraense*) (S-8112) pour la production de lait UHT, à l'exception du lait de vache.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Au vu des résultats fournis et dans les conditions de production et d'emploi présentées par le pétitionnaire, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) ne met pas en évidence de risque sanitaire pour le consommateur vis-à-vis de l'extension d'autorisation d'emploi de la transglutaminase issue d'une souche non génétiquement modifiée de *Streptomyces mobaraensis* (synonyme antérieur *Streptovercillium mobaraense*) (S-8112) pour la production de lait UHT, à l'exception du lait de vache. L'Anses rend donc un avis favorable à cette demande.

Dr Roger Genet

MOTS-CLES

Enzyme, auxiliaire technologique, transglutaminase, *Streptomyces mobaraensis*, *Streptovercillium mobaraense*, lait

Enzyme, processing aid, transglutaminase, *Streptomyces mobaraensis*, *Streptovercillium mobaraense*, milk