

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 6 décembre 2017

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

relatif à une demande d'autorisation d'emploi d'une solution de monochloramine, en tant qu'auxiliaire technologique, en amidonnerie.

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'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie le 6 janvier 2017 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relatif à une demande d'autorisation d'emploi d'une solution de monochloramine, en tant qu'auxiliaire technologique, en amidonnerie.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

En application du décret du 10 mai 2011¹ fixant les conditions d'autorisation et d'utilisation des auxiliaires technologiques pouvant être employés dans la fabrication des denrées destinées à l'alimentation humaine, l'Anses dispose de quatre mois à compter de la réception du dossier pour donner un avis.

Dans un avis précédent de l'Anses², l'utilisation de l'auxiliaire technologique avait été acceptée pour la réalisation d'essais industriels à la condition de présenter, entre autres, les résultats de mesures en résidus de monochloramine dans les produits finis, ainsi que des résultats sur l'efficacité antimicrobienne du traitement. L'objectif du traitement, rappelé dans le dossier de demande, est une action bactériostatique dans plusieurs zones de l'amidonnerie, telles que les cuves de concentration et les échangeurs de chaleur, pour maîtriser la formation de gels protéiques provoqués par l'acidification du milieu et l'insolubilité des protéines séparées de l'amidon.

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 2001.

² Avis de l'Anses relatif à une demande d'autorisation d'essais industriels de monochloramine comme auxiliaire technologique en amidonnerie. 18 juillet 2014.

Après examen du dossier initial, l'Anses a adressé à la DGCCRF le 2 juin 2017 une demande de compléments d'informations sur des objectifs des essais réalisés ainsi qu'un traitement statistique des résultats microbiologiques. Un courrier de réponse concernant ces informations a été reçu le 13 juillet 2017. Le présent avis prend en considération tant les informations fournies dans le dossier initial que les informations supplémentaires reçues le 13 juillet 2017. Cet avis concerne donc uniquement les résultats des essais industriels réalisés avec la monochloramine entre janvier 2014 et juin 2016.

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 relève du domaine de compétences du groupe de travail « Evaluation des substances et procédés soumis à autorisation en alimentation humaine (GT ESPA) » et du

Comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques biologiques liés aux aliments » (CES BIORISK). Les travaux ont été présentés au GT ESPA, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques, le 13 avril 2017. Les conclusions finales ont été validées par le GT ESPA le 15 juin 2017. Le CES BIORISK a été chargé de l'évaluation des aspects relatifs à l'efficacité antimicrobienne de l'auxiliaire technologique. Les travaux d'expertise initiale issus de deux rapporteurs ont été présentés au CES BIORISK le 19 septembre et les conclusions ont été validées le 18 octobre 2017.

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).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ESPA ET DU CES BIORISK

3.1. Concernant les aspects technologiques et analytiques

Un premier point soulevé dans l'avis de l'Anses² était qu'il convenait de préciser à quelle étape du procédé était ajouté l'auxiliaire technologique et de décrire plus précisément le procédé de fabrication et les conditions de mise en œuvre (volumes, températures, etc).

Le dossier a identifié spécifiquement 5 points d'injection de l'auxiliaire technologique au cours du procédé (3 principaux, 2 secondaires). Les doses d'auxiliaire technologique effectivement employées lors des essais industriels sont présentées dans le dossier. Le dossier de demande ne précise pas des paramètres tels que les températures, le volume, le débit, le temps de contact entre l'amidon et l'auxiliaire technologique au cours du procédé. Toutefois, le GT ESPA reconnaît que le procédé étant réalisé en continu, avec de très nombreuses opérations unitaires, des phénomènes de dilution à l'eau et de concentration à de nombreuses reprises et une introduction de monochloramine fractionnée en plusieurs points, il est techniquement très difficile de renseigner simultanément des paramètres de débits locaux, de volumes et donc de temps de contact.

Le GT ESPA accepte que le procédé doit plutôt être considéré dans son ensemble avec un produit entrant (farine de blé), additionné d'eau et de l'auxiliaire technologique ; et avec plusieurs produits sortants : lait d'amidon, gluten, sous-produits, effluents, etc, qui peuvent tous être examinés individuellement en termes de

concentration en résidus d'auxiliaire technologique, de produits de dégradation, ou en termes de production de substances néoformées indésirables.

Le procédé de fabrication est réalisé à température modérée, les quantités d'auxiliaire technologique injectées à l'aide de pompes doseuses sont maîtrisées, proportionnelles au débit de farine entrante et fractionnées en plusieurs points au cours du procédé.

Des bilans globaux de matière et des taux d'incorporation de l'auxiliaire technologique, définis en « grammes d'auxiliaire technologique par tonne de farine entrante » sont proposés dans le dossier. Globalement pour l'atelier en entier et spécifiquement pour chacun des 5 points d'injection identifiés. Les doses d'auxiliaire technologique effectivement injectées lors des essais sont précisées dans le dossier. Après une injection massive et variable en début d'essais (jusqu'à 3400 g d'auxiliaire technologique/tonne de farine entrante) en conditions de production dites « dégradées », les doses ajoutées diminuent pour se stabiliser entre 600 et 800 g d'auxiliaire technologique/tonne de farine entrante.

Des doses globales de 600 g d'auxiliaire technologique/tonne de farine entrante (valeur cible) et une dose maximale de 800 g d'auxiliaire technologique/tonne de farine entrante (maximum en routine), peuvent être retenues comme valeurs guides dans le cas particulier de l'usine ayant effectué les essais. Toutefois, le GT ESPA remarque que ces doses doivent être ajustées en fonction des configurations de lignes, qui sont différentes d'un site industriel à un autre. Par ailleurs, le dossier de demande suggère que des dépassements ponctuels de doses injectées peuvent avoir lieu (jusqu'à 3000 g d'auxiliaire technologique/tonne farine entrante) pour répondre à des besoins transitoires (par exemple une mise en route de la ligne, lors des conditions dégradées ou lorsqu'un développement microbologique est observé).

Le GT ESPA estime qu'à ce stade, il n'est pas possible de définir avec certitude si ces doses pourraient être considérées comme les doses d'auxiliaire technologique préconisées ou maximales utilisables. Le GT ESPA suggère aux autorités de gestion de définir plus clairement ces doses après discussion avec les industriels concernés.

Un autre point dans l'avis de l'Anses précité concernait la confirmation des produits auxquels s'appliquerait le taux résiduel de 1 mg monochloramine/L défini par le pétitionnaire dans le dossier original. De même, les calculs d'exposition réalisés devraient indiquer les taux d'incorporation d'amidon ou de ses dérivés (sirop de glucose ou autres) dans les denrées de destination. Par ailleurs, il convenait également de s'assurer que les niveaux résiduels dans les produits issus des essais industriels étaient bien conformes aux prévisions du dossier de demande original (1 mg/L ou mg/kg), par des mesures analytiques des taux résiduels de l'auxiliaire technologique et de ses co-formulants.

Le GT ESPA estime que les informations fournies répondent à la question sur la liste de produits finis pour lesquels s'appliquent les taux résiduels mesurés, à savoir : le gluten, le lait d'amidon, l'alcool issu de la fermentation, le sirop de glucose, les polyols, etc.

Le dossier de demande fournit des dosages de monochloramine exprimés en chlore total, montrant des valeurs entre 0,05 et 0,6 mg/kg de lait d'amidon, ce qui est conforme aux prévisions de la demande originale (< 1 mg/L ou mg/kg). Le lait d'amidon est considéré dans ce cas comme le « produit fini » du procédé.

Le GT ESPA remarque que le taux de chlore a été dosé avec un kit colorimétrique, mais que le mode opératoire de la méthode appliquée n'est pas précisé dans le dossier. Le GT ESPA estime que pour être formellement acceptable, la méthode de dosage de chlore doit respecter les normes les plus récentes établies pour le dosage du chlore libre et du chlore total (par exemple NF EN ISO 7393-1, 7393-2, 7393-3) en décrivant le mode opératoire appliqué.

3.2. Concernant les aspects toxicologiques

Le GT ESPA rappelle que les aspects toxicologiques en relation avec le principe actif de l'auxiliaire technologique, la monochloramine, ont été amplement développés et analysés dans son avis précédent². Dans cet avis, le point qui avait été soulevé concernant les aspects toxicologiques portait sur les produits de dégradation et les produits néoformés issus de l'utilisation de monochloramine dans le procédé : qu'elle était la nature des différents produits finis et quelle était la teneur en substances indésirables.

Les substances analysées dans les échantillons provenant des essais industriels ont été la nitrosamine N-nitrosodiméthylamine (NDMA³), les composés organohalogénés adsorbables (AOX) et 23 trihalométhanes (THM). Les échantillons collectés étaient le lait d'amidon, le gluten, le sirop de glucose, le polyol et l'alcool produit et ils ont été analysés entre juin 2015 et juin 2016.

Tous les résultats présentés d'analyse de NDMA sont inférieurs aux limites de détection et de quantification de la méthode analytique appliquée (LOD 4 - 5 µg/kg, LOQ 10 µg/kg). Cela indépendamment des doses d'auxiliaire technologique appliquées allant de 720 à 797 g par tonne de farine entrante.

Tous les résultats présentés d'analyse des AOX et THM sont inférieurs aux limites de détection de la méthode analytique appliquée (LOD < 5 µg/kg). Cela indépendamment des doses d'auxiliaire technologique appliquées allant de 453 à 807 g par tonne de farine entrante.

3.3. Concernant les aspects microbiologiques

▪ Principe et intérêt du procédé

L'emploi prévu de la monochloramine a pour objectif principal de maîtriser la contamination microbiologique du lait d'amidon qui peut servir de base de développement à de nombreux micro-organismes amylolytiques qui produisent des sucres à partir de l'amidon. Ces produits de dégradation de l'amidon pourront également servir de base de développement à d'autres micro-organismes glucidolytiques et/ou protéolytiques. Ce développement anarchique, s'il n'est pas maîtrisé, aboutit à une consommation (perte de production) d'amidon, à la formation de biofilms et à la colonisation d'ateliers de production. *In fine*, l'environnement de production est dégradé, ainsi que ses performances industrielles.

La monochloramine est connue pour son efficacité microbicide, notamment de par son action sur les protéines conduisant rapidement à la mort de la cellule. Le contact est donc nécessaire entre les micro-organismes et la molécule active, tout élément interférant dans le contact altère l'efficacité.

Il est à noter qu'à aucun moment dans sa demande le pétitionnaire ne revendique un quelconque effet d'amélioration de la sécurité microbiologique du produit. L'objectif principal est de maîtriser l'environnement microbiologique du système de production (produits, systèmes de filtration...). Le procédé étant continu, l'efficacité bactéricide ou bactériostatique du produit ne peut pas être évaluée par un abattement de la charge microbienne, mais par son maintien en-deçà de valeurs seuils définies par le pétitionnaire.

Il ne semble pas que l'on connaisse, à l'heure actuelle, une résistance transmissible à la monochloramine qui reste efficace dans l'immense majorité des cas. Pour les bactéries, levures et moisissures la bibliographie évoque plutôt des tolérances augmentées aux traitements dans des cas particuliers : formation de biofilms, agrégats cellulaires, stress préparant, etc. Ces situations particulières peuvent être à l'origine

³ William A. Mitch, Jonathan O. Sharp, R. Rhodes Trussell, Richard L. Valentine, Lisa Alvarez-Cohen, and David L. Sedlak. N-Nitrosodimethylamine (NDMA) as a Drinking Water Contaminant: A Review. Environmental Engineering Science, 20 (5), 2003; Choi, J. Valentine, R. Formation N-nitrosodimethylamine (NDMA) from reaction of monochloramine: a new disinfection by-product. Water Research 36, 817-824, 2002

d'une moins grande efficacité du traitement⁴. Toutefois des études plus récentes montrent chez *Escherichia coli* que la présence de chloramine pouvait induire la formation de biofilms et diminuer la sensibilité à certains antibiotiques⁵.

▪ **Examen des données sur l'efficacité antimicrobienne**

L'efficacité antimicrobienne est examinée sur des périodes d'essais longues permettant de comparer l'efficacité de la monochloramine (du 17/03/2015 au 20/04/2016) à l'acide peracétique (du 02/12/2013 au 07/03/2015) qui est actuellement autorisé. La dose moyenne de monochloramine utilisée lors des essais est comprise entre 600 et 800g/tonne de farine. L'efficacité antimicrobienne est examinée au cours du procédé à l'aide de quatre paramètres :

- l'acide lactique, signe de l'activité de bactéries productrices d'acide lactique
- l'acide acétique, signe de l'activité de bactéries productrices d'acide acétique
- le potentiel redox (rH) exprimé en mV, signe du contexte aérobie (ou non) du système
- les comptages sur pétrifilm et à 32°C de la flore totale aérobie ainsi que des levures et moisissures.

Deux graphiques sur l'évolution de l'acide lactique et de l'acide acétique pour les deux périodes ne montrent pas de différences manifestes de concentrations de ces substances par simple observation visuelle. A la demande des rapporteurs, une étude statistique effectuée par le pétitionnaire montre que la concentration moyenne en acide acétique est significativement plus faible grâce à l'emploi de la monochloramine qu'avec l'utilisation de l'acide peracétique. Cette constatation est faite également pour l'acide lactique.

L'analyse du potentiel redox n'est effectuée que lors de l'utilisation de la monochloramine et ne peut être comparée avec un effet de l'acide peracétique sur ce paramètre.

Les comptages microbiologiques qui ne sont montrés que pour la phase d'utilisation de la monochloramine, indiquent un maintien de la population des bactéries (flore aérobie totale à 32°C) à une valeur moyenne inférieure à 8 log UFC/mL, et des levures et moisissures à une valeur moyenne de l'ordre de 6 log UFC/mL, dans le lait d'amidon, l'eau du procédé et les effluents.

3.4. Conclusions

Le GT ESPA estime que les éléments fournis et obtenus dans le cadre d'essais industriels répondent aux questions et remarques formulées dans l'avis de l'Anses précédent².

En conclusion, le GT ESPA estime que du point de vue toxicologique, dans les conditions décrites par le pétitionnaire et aux taux résiduels mesurés, l'emploi d'une solution de monochloramine, en tant qu'auxiliaire technologique, en amidonnerie, ne présente pas de risque sanitaire pour le consommateur.

Les CES BIORISK estime que dans les conditions testées (dose moyenne de 600 et 800 g monochloramine/tonne de farine), le suivi des indicateurs de l'activité microbiologique (acides lactique et acétique) montre une efficacité de la monochloramine au moins équivalente à celle de l'acide peracétique pour maintenir les flores ciblées (flore totale, levures et moisissures) à des niveaux fixés par le pétitionnaire.

⁴ McDonnell, G. & Russell, A.D. 1999, Antiseptics and disinfectants: activity, action and resistance. *Clinical Microbiology Reviews* 12, 147-179.

⁵ Holder D, Berry D, Dai D, Raskin L, Xi C, 2013, A dynamic and complex monochloramine stress response in *Escherichia coli* revealed by transcriptome analysis. *Water Res.* 47(14):4978-85.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte la conclusion du GT ESPA et du CES BIORISK.

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

MONOCHLORAMINE, AUXILIAIRE TECHNOLOGIQUE, AMIDONNERIE-FECULERIE
MONOCHLORAMINE, PROCESSING AIDS, STARCH PRODUCTION