

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 22 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 sucrerie.

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 sucrerie.

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 cette technologie avait été acceptée pour la réalisation d'essais industriels afin de répondre à un cahier des charges précis, de présenter, entre autres, les résultats de mesures de résidus de monochloramine et de copolymères d'acide acrylique et d'acide méthacrylique dans les produits intermédiaires (co-produits) et finis, ainsi que de démontrer l'efficacité antimicrobienne du traitement et d'en identifier les doses d'emploi. Il était également demandé que les co-formulants, copolymères d'acide acrylique et d'acide méthacrylique (fonction d'antitartre), ne dépassent pas 1 mg/kg de produit fini, sucre mi-blanc.

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.

² Avis de l'Anses relatif aux compléments d'information concernant une demande d'autorisation d'essais industriels de monochloramine comme auxiliaire technologique en sucrerie pour la décontamination des jus de betterave. 19 août 2013.

Après examen du dossier initial, l'Anses a adressé à la DGCCRF le 2 juin 2017 une demande de compléments d'informations sur les objectifs des essais réalisés ainsi qu'un traitement statistique des résultats microbiologiques. Un courrier de réponse concernant ces informations a été reçu le 6 octobre 2017. Le présent avis prend en considération tant les informations fournies dans le dossier initial que les informations supplémentaires reçues.

Cet avis concerne donc uniquement les résultats de deux essais industriels de production de sucre réalisés avec la monochloramine. Le premier pendant le mois d'octobre 2013 et le deuxième entre décembre 2014 et janvier 2015.

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 décembre 2017 et les conclusions ont été validées le même jour.

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 Anses mentionné plus haut² était qu'il convenait de mesurer les résidus de l'auxiliaire technologique à différents points du procédé lors des essais industriels, et ce à partir du stade d'évaporation et en aval de ce point du procédé, y compris les produits finaux.

Le dossier présente des dosages en chlore total réalisés avec un kit colorimétrique aux différents points d'injection proposés en aval de la production du produit fini. Les échantillons mesurés provenaient des eaux de presses, des eaux de diffusion, du jus de diffusion, du magma³, des vinasses et pour le deuxième test, du jus vert de distillerie. Sur les 15 mesures réalisées sur la première période et sur les 13 (dont 6 exclusivement sur le jus vert de distillerie) réalisées lors de la deuxième période de production de sucre aucune valeur mesurée n'a dépassé les 3 mg/kg d'échantillon, quelle que soit l'opération unitaire (OU) concernée par l'injection de l'auxiliaire technologique. Les valeurs maximales mesurées étaient de 1,25 mg/kg de « magma ».

³ Le « magma » provient de la refonte d'affinage homogène et lisse qui résulte de la centrifugation du sucre dissous ou empâté à l'aide d'un fluide adéquat dans la chambre à sucre qui se trouve à l'intérieur de la cuve de la centrifugeuse.

Simultanément, les dosages en chlore total ont été réalisés dans les produits finis et les co-produits (sucre mi-blanc et cossettes épuisées, sirop chaud, alcool, sirop basse pureté). Ces dosages ont confirmé l'absence de résidus de l'auxiliaire technologique mesurés par le kit colorimétrique, aucune valeur mesurée n'a dépassé les 3 mg/kg d'échantillon, quelle que soit l'OU concernée par l'injection de l'auxiliaire technologique, y compris dans le produit final, le sucre mi-blanc.

Concernant les mesures des co-formulants, copolymères d'acide acrylique et acide méthacrylique, le pétitionnaire ne présente pas de résultats d'analyses comme demandé dans l'avis précédent mais appuie son argumentation sur un calcul théorique. Le dossier de demande envisage le cas d'une dose maximale de 70 g d'auxiliaire technologique/tonne de betteraves pour calculer théoriquement la concentration en copolymères d'acide acrylique et d'acide méthacrylique qui resteraient dans le sucre mi-blanc. A partir de ces calculs, le dossier de demande estime que les niveaux résiduels autorisés dans la législation française de 1 mg/kg de produit fini (sucre mi-blanc) ne sont pas dépassés. En pratique, des doses d'emploi de 50 à 70 g d'auxiliaire technologique/tonne de betterave avec des concentrations maximales ponctuelles de 150 à 200 g/tonne sont rapportées dans le dossier de demande.

Le GT ESPA considère que le calcul fourni par le pétitionnaire sur la base d'une hypothèse du pire cas (respect du bilan matière, rétention de la totalité de l'auxiliaire technologique dans le jus de diffusion et aucune élimination de l'auxiliaire technologique lors des étapes de séparation, purification et cristallisation) est erroné, le pétitionnaire considérant un effet de dilution de l'auxiliaire technologique dans ces conditions.

Le GT ESPA rappelle que les taux résiduels autorisés en acide acrylique dans le sucre mi-blanc sont fixés par la législation française à 1 mg/kg de sucre et qu'il revient au pétitionnaire de s'assurer que le sucre mi-blanc issu du procédé employant cet auxiliaire technologique ne dépasse pas les niveaux résiduels autorisés, que ce soit par accumulation d'ajouts successifs ou par des erreurs de manipulation au cours du procédé.

Le GT ESPA estime que les niveaux résiduels calculés en copolymères d'acide acrylique et d'acide méthacrylique pourraient dépasser en théorie la valeur seuil réglementaire de 1 mg/kg de produit fini, pour des doses d'utilisation de l'auxiliaire technologique qui pourraient être comprises entre 30 et 1000 g d'auxiliaire technologique/tonne de betterave, comme évoqué dans le dossier de demande précédent examiné par l'Anses dans l'avis du 19 août 2013². A cette fin, le GT ESPA demande, pour s'assurer de la conformité des produits finis avec la réglementation, que le pétitionnaire réalise des mesures analytiques des co-formulants de l'auxiliaire technologique dans le sucre mi-blanc.

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 ses avis précédents^{4,5}.

Sur les 15 mesures réalisées sur la première période et sur les 13 (dont 6 exclusivement sur le jus vert de distillerie) réalisées lors de la deuxième période de production de sucre aucune valeur mesurée n'a dépassé 3 mg/kg de sucre mi-blanc. Avec un taux en résidus de 3 mg de monochloramine/kg de sucre mi-blanc et les valeurs de consommation de sucre identifiées dans l'enquête INCA2, l'exposition moyenne calculée serait de 0,001 mg monochloramine/kg poids corporel/jour pour les enfants et pour les adultes. Pour les seuls consommateurs, l'exposition calculée au 95^{ème} centile est de 0,003 mg monochloramine/kg poids

⁴ Avis de l'Anses relatif à une demande d'autorisation d'essais de monochloramine comme auxiliaire technologique en sucrerie pour la décontamination des jus de betterave. 5 février 2013.

⁵ Avis de l'Anses relatif aux compléments d'information concernant une demande d'autorisation d'essais industriels de monochloramine comme auxiliaire technologique en sucrerie pour la décontamination des jus de betterave. 19 août 2013.

corporel/jour pour les enfants et les adultes, soit pour ces derniers, comparables à environ 1 % et 4 % de la DJT de 94 µg monochloramine/kg poids corporel/jour retenue par l'OMS en 2004.

Bien que le calcul précédent ne prenne pas en compte les autres contributeurs possibles de l'exposition à la monochloramine (par exemple, les aliments dérivant des coproduits de la fabrication du sucre et l'eau de boisson), le scénario considéré dans le cas présent est maximaliste en considérant que tout le sucre produit et consommé en France a été produit avec emploi de l'auxiliaire technologique et que le taux résiduel en monochloramine correspond à la limite établie de 3 mg/kg, alors que les résultats d'analyse ne dépassent pas la limite inférieure de détermination de la méthode employée (0,1 mg chlore/litre).

Le pétitionnaire présente également les résultats d'analyse de plusieurs composés néoformés. Les substances analysées dans les échantillons provenant des essais industriels ont été la nitrosamine N-nitrosodiméthylamine (NDMA⁶), les composés organohalogénés adsorbables (AOX) et 23 trihalométhanes (THM). Les échantillons collectés entre 2013 et 2014 étaient le sucre, l'alcool et le sirop basse pureté.

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 0 g à entre 39 à 58 g par tonne de betteraves.

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 0 g à entre 36 à 62 g par tonne de betteraves.

3.3. Concernant les aspects microbiologiques

La partie du dossier de demande d'autorisation relatif à l'efficacité biocide du produit présente un diagramme du procédé de fabrication, des données expérimentales sur les concentrations d'acide lactique, d'ATP et des comptages microbiologiques. Ces essais ont été réalisés du 3 au 23 octobre 2013 et du 8 décembre 2014 au 8 janvier 2015.

La demande de compléments d'information portait sur les objectifs des essais réalisés, le traitement statistique des résultats microbiologiques, la présentation des résultats de dénombrements microbiens à l'échelle logarithmique ainsi que la réalisation de 3 essais indépendants.

3.3.1.Principe et intérêt du procédé

L'emploi prévu de la monochloramine a pour objectif principal de maîtriser la contamination microbiologique des jus de presse de pulpes de betteraves qui peuvent servir de base de développement à de nombreux micro-organismes glucidolytiques qui vont dégrader les sucres et proliférer. Ce développement anarchique, s'il n'est pas maîtrisé, aboutit à une consommation (perte de production) de sucres, à la formation de biofilms et 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 perturbe l'efficacité.

⁶ 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

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, etc.). Le procédé étant continu, l'efficacité bactéricide ou bactériostatique du produit est évaluée par le maintien de marqueurs de la présence microbienne (acide lactique et ATP) 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 d'une moins grande efficacité du traitement (McDonnell et Russell, 1999⁷). 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 antibiotiques (Holder *et al.*, 2013⁸).

3.3.2. Examen des données sur l'efficacité antimicrobienne

L'efficacité antimicrobienne a été examinée sur des périodes d'essais relativement longues (du 3/10/2013 au 23/10/2013 et du 8/12/2014 au 8/01/2015) permettant de comparer l'efficacité de la monochloramine au formol. L'efficacité antimicrobienne est examinée au cours du procédé, en différents points, à l'aide de trois paramètres :

- Le dosage de l'acide lactique, signe de l'activité de bactéries productrices d'acide lactique ;
- Le dosage de l'ATP dont la quantité est directement reliée à la quantité de micro-organismes ;
- Quatre comptages sur pétrifilm (48h à 32°C) de la flore totale aérobie ainsi que des levures et moisissures.

En réponse à la demande de compléments d'information, une analyse statistique des résultats obtenus (teneurs en acide lactique et ATP) a été réalisée. Les courbes de résultats de dénombrements microbiens ont été présentées à l'échelle logarithmique mais aucun autre essai supplémentaire n'a été effectué.

Suite à l'emploi de la monochloramine, les concentrations d'acide lactique et d'ATP ne diffèrent pas significativement de celles obtenues avec le formol.

Les résultats des comptages microbiologiques, insuffisamment nombreux et non analysés, ne permettent pas de conclure.

3.4. Conclusions

De l'avis du GT ESPA, 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 sucrerie, ne présente pas de risque sanitaire pour le consommateur.

Le GT ESPA estime que les éléments technologiques fournis et obtenus dans le cadre d'essais industriels ne répondent pas entièrement aux questions et remarques formulées dans l'avis de l'Anses de 2013.

Le GT ESPA estime qu'à ce stade, il n'est pas possible de définir avec certitude si les doses d'emploi d'auxiliaire technologique mentionnées dans le dossier, à savoir 50 à 70 g d'auxiliaire technologique/tonne de betteraves avec des concentrations maximales ponctuelles de 150 à 200 g/tonne de betteraves,

⁷ McDonnell, G. & Russell, A.D. (1999) Antiseptics and disinfectants: activity, action and resistance. *Clinical Microbiology Reviews* 12, 147-179.

pourraient être considérées comme les doses d'auxiliaire technologique nécessaires et suffisantes ou comme les doses maximales utilisables. Le GT ESPA suggère de définir plus clairement ces doses avec les industriels concernés.

Par ailleurs, pour s'assurer de la conformité des produits finis par rapport à la réglementation sur les co-formulants de l'auxiliaire technologique (copolymères d'acide acrylique et d'acide méthacrylique) dans le sucre mi-blanc et avant mise sur le marché des produit finis, le GT ESPA considère nécessaire que le pétitionnaire réalise des mesures analytiques dans le sucre mi-blanc de ces co-formulants.

Le CES BIORISK estime que dans les conditions testées (dose moyenne entre 50 et 70 g d'auxiliaire technologique par tonne de betteraves), le suivi des indicateurs de l'activité microbologique (acide lactique et ATP) montre une efficacité de la monochloramine au moins équivalente à celle du formol pour maintenir les flores microbiennes ciblées (flore totale, levures et moisissures) à des niveaux fixés par le pétitionnaire.

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, SUCRERIE

MONOCHLORAMINE, PROCESSING AIDS, SUGAR PRODUCTION

⁸ 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.