

Comité d'Experts Spécialisé « BIOTECHNOLOGIES » (CES BIOTECHS)

Procès-verbal de la réunion du 18 mars 2025

Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

Étaient présents le 18 mars 2025 - Matin :

Madame Elisabeth BAEZA, Monsieur Luc BELZUNCES, Monsieur Christophe BOËTE, Monsieur Rémy CACHON, Madame Marie-Christine CHAGNON, Monsieur Nicolas DESNEUX, Monsieur Olivier FIRMESSE, Monsieur Michel GAUTIER, Monsieur Philippe GUERCHE, Monsieur Florian GUILLOU, Madame Nolwenn HYMERY, Monsieur Bernard KLONJKOWSKI, Madame Valérie LE CORRE, Monsieur Matteo LENER, Madame Marianne MAZIER, Monsieur François MEURENS, Monsieur Sergio OCHATT, Monsieur Pierre ROUGE, Madame Corinne TEYSSIER, Madame Marie-Bérengère TROADEC, Madame Laurence VERNIS.

Coordination scientifique de l'Anses

Étaient excusés :

Madame Claire HELLIO, Monsieur David MAKOWSKI, Madame Julie MALLET, Madame Patricia TAILLANDIER.

Étaient présents le 18 mars 2025 - Après-midi :

Madame Elisabeth BAEZA, Monsieur Luc BELZUNCES, Monsieur Christophe BOËTE, Monsieur Rémy CACHON, Madame Marie-Christine CHAGNON, Monsieur Nicolas DESNEUX, Monsieur Olivier FIRMESSE, Monsieur Michel GAUTIER, Monsieur Philippe GUERCHE, Monsieur Florian GUILLOU, Madame Nolwenn HYMERY, Monsieur Bernard KLONJKOWSKI, Madame Valérie LE CORRE, Monsieur Matteo LENER, Monsieur David MAKOWSKI, Madame Marianne MAZIER, Monsieur François MEURENS, Monsieur Sergio OCHATT, Monsieur Pierre ROUGE, Madame Corinne TEYSSIER, Madame Marie-Bérengère TROADEC, Madame Laurence VERNIS.

Coordination scientifique de l'Anses

Étaient excusés :

Madame Claire HELLIO, Madame Julie MALLET, Madame Patricia TAILLANDIER.

Présidence

Madame Laurence VERNIS et Monsieur Florian GUILLOU (Vice-Président) assurent la présidence de la séance pour la journée (cf. Gestion des risques de conflit d'intérêts, point 2.).

1. ORDRE DU JOUR

L'expertise ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions est la suivante :

- Demande d'avis relatif à une demande d'extension d'autorisation d'emploi de la transglutaminase issue d'une souche non génétiquement modifiée de *Streptomyces mobaraensis* (synonyme antérieur *Streptoverticillium mobaraense*) pour la production de poudres de lait, de poudres de produits laitiers, de protéines de lactosérum, de poudres de lactosérum et pour la transformation de végétaux dans la production d'analogues de produits laitiers (Saisine n°2024-SA-0053).

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

La saisine suivante fait apparaître un lien d'intérêt intellectuel induisant un risque potentiel de conflit d'intérêt :

- Saisine 2024-SA-0053, pour Madame Laurence VERNIS (Présidente du CES).

Madame VERNIS ne participe pas à l'examen ni à la délibération pour la saisine concernée. Monsieur Florian GUILLOU, Vice-Président du CES, assure la présidence par intérim durant cette expertise.

En complément de cette analyse, la Présidente demande aux membres du CES s'ils ont des liens voire des conflits d'intérêts qui n'auraient pas été déclarés ou détectés. Les experts n'ont rien à ajouter concernant les points à l'ordre du jour de cette réunion.

3. SYNTHÈSE DES DÉBATS, DÉTAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

3.1. Demande d'avis relatif à une demande d'extension d'autorisation d'emploi de la transglutaminase issue d'une souche non génétiquement modifiée de *Streptomyces mobaraensis* (synonyme antérieur *Streptoverticillium mobaraense*) pour la production de poudres de lait, de poudres de produits laitiers, de protéines de lactosérum, de poudres de lactosérum et pour la transformation de végétaux dans la production d'analogues de produits laitiers

Numéro de saisine : 2024-SA-0053

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 20 experts présents le mardi 18 mars 2025, matin sur 24 composant le CES BIOTECHS et dont un membre présente un risque de conflit d'intérêts intellectuel pour cette saisine (déportée de la réunion).

L'Anses a été saisie le 19 avril 2024 par la Direction générale de l'alimentation (DGAI) pour la réalisation de l'expertise suivante : « *saisine Anses relative à une demande d'extension d'usage d'une transglutaminase issue d'une souche non génétiquement modifiée de *Streptomyces mobaraensis** ».

La saisine a été présentée lors de la réunion du CES BIOTECHS du 13 mai 2024 et deux experts ont accepté d'être désignés rapporteurs.

La demande d'autorisation d'emploi initiale de cette transglutaminase au niveau européen étant en cours de finalisation par l'Efsa au moment de la réception de cette saisine, l'Anses a suspendu cette demande. L'objectif de cette suspension était de disposer des conclusions de l'avis de l'Efsa sur la réévaluation d'un dossier complet de demande d'autorisation d'emploi de ce produit selon les recommandations du document guide de l'Efsa (Efsa, 2021)¹. Suite à la publication de l'avis de l'Efsa pour l'évaluation de la sécurité de l'enzyme alimentaire, protéine-glutamine-gamma-glutamyltransférase² de *Streptomyces mobaraensis* (souche AE-BTG)³ (Efsa, 2024)⁴, l'Anses a engagé son expertise sur ce dossier.

L'expertise collective du CES « Biotechnologies » a été réalisée en séance des 19 février et 18 mars 2025 en se fondant sur les rapports d'expertise, le dossier de la saisine, le document guide de l'Efsa (Efsa, 2021) ainsi que les éléments bibliographiques complémentaires estimés nécessaires par les experts du CES « Biotechnologies ».

La transglutaminase (numéro IUBMB E.C. 2.3.2.13) catalyse la formation de liaisons covalentes glutamyl-lysine inter et intra-protéines en libérant de l'ammoniac. Les produits obtenus sont des protéines réticulées.

Les rapports d'expertise et les discussions de séance ont porté sur les caractéristiques de l'enzyme alimentaire, sur la recherche de son potentiel allergique et sur l'exposition alimentaire de la population générale à cette transglutaminase.

Des discussions spécifiques ont porté sur :

- **les usages déjà autorisés en France et ceux de cette nouvelle demande d'extension d'autorisation d'emploi.** Les emplois de cette transglutaminase, issue d'une souche non génétiquement modifiée de *Streptomyces mobaraensis* S-8112 (précédemment appelée *Streptoverticillium mobaraense*), sont autorisés dans la fabrication de certaines denrées alimentaires par l'arrêté du 19 octobre 2006 modifié, par leurs inscriptions à la liste positive de l'annexe IC (liste des auxiliaires technologiques⁵ enzymatiques autorisées en France pour la fabrication de denrées alimentaires pour la population générale) 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 ;

¹ EFSA CEP Panel. 2021. Scientific Guidance for the submission of dossiers on Food Enzymes. EFSA Journal 2021;19(10):6851, 37 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6851>

² protéine-glutamine-gamma-glutamyltransférase est le nom systématique de la transglutaminase (numéro IUBMB E.C. 2.3.2.13)

³ Dossier déposé sous le nom « Application for authorisation of transglutaminase from the *S. mobaraense* (strain S-8112) », dans le mandat EFSA-Q-2015-00095

⁴ EFSA FEZ Panel (EFSA Panel on Food Enzymes). 2024. Safety evaluation of the food enzyme protein-glutamine γ -glutamyltransferase from the non-genetically modified *Streptomyces mobaraensis* strain AE-BTG. EFSA Journal, 22(12), e9083. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.9083>

⁵ Définition dans le décret n° 2011-509 du 10 mai 2011 : Au sens du présent décret, on entend par « auxiliaire technologique » toute substance :

a) Non consommée comme ingrédient alimentaire en soi ;
 b) Volontairement utilisée dans la transformation de matières premières, de denrées alimentaires ou de leurs ingrédients pour répondre à un objectif technologique pendant le traitement ou la transformation ;
 c) Et pouvant avoir pour résultat la présence non intentionnelle mais techniquement inévitable de résidus de cette substance ou de ses dérivés dans le produit fini, à condition que ces résidus n'aient pas d'effets technologiques sur le produit fini.

- les produits à base de viandes reconstituées ;
- les produits reconstitués à base de poissons et d'autres produits de la mer ;
- les snacks à base de végétaux et protéines d'œufs et de lait ;
- le lait UHT, à l'exception du lait de vache.

Pour toutes ces autorisations, leurs inscriptions à la liste positive de l'annexe IC indiquent que l'enzyme doit être « inactivée dans les produits finaux ».

En plus des usages déjà autorisés pour cette enzyme en France, le pétitionnaire demande une utilisation comme auxiliaire technologique pour la production de poudres de lait, de poudres de produits laitiers, de protéines de lactosérum, de poudres de lactosérum et pour la transformation de végétaux dans la production d'analogues de produits laitiers.

- **l'évaluation de l'allergénicité potentielle liée à l'emploi de la transglutaminase.** La transglutaminase en tant que protéine ne présente pas de zone d'identité avec des allergènes présents dans les bases de données. En revanche, son activité enzymatique génère des peptides désamidés à partir des produits à base de gluten (blé ou autres céréales à gluten). Ces peptides désamidés pourraient conduire à des effets délétères potentiels sur la santé humaine. Les experts du CES considèrent que les effets de ces peptides provenant de la désamidation du gluten ne se limitent pas à la maladie cœliaque. Leurs effets potentiels sur l'allergénicité concernent aussi le gluten désamidé et peuvent se caractériser par des réactions allergiques différentes de celle classiquement associée au blé et induite par l'exercice physique modéré à élevé (Dramburg et al., 2023)⁶. Les experts indiquent que la présence éventuelle de néo-épitopes libres ou incorporés à des complexes protéiques résultant de l'activité de l'enzyme, lors de la fabrication de denrées alimentaires, par l'intermédiaire de pontage entre des résidus d'acide glutamique et de lysine, ne permet pas d'écarter la possibilité de déclencher de rares réactions allergiques mais potentiellement sévères, vis-à-vis de ces composés, chez des individus normalement tolérants aux protéines du blé. Ils se questionnent sur des mécanismes semblables pouvant se retrouver chez d'autres céréales à gluten traitées avec cette enzyme.

De même, la présence éventuelle, dans des produits à base de gluten, utilisant la transglutaminase inactivée par chauffage lors du procédé de fabrication, de complexes gliadine-transglutaminase d'origine microbienne particulièrement résistants et riches en néo-épitopes pourrait augmenter la probabilité d'interaction des peptides cœliaques néoformés avec la corbeille du complexe majeur d'histocompatibilité de type 2 (CMH-II) des HLA-DQ2 et augmenter les effets délétères de ces produits chez les individus souffrant de maladie cœliaque. Considérant que la transglutaminase issue de *Streptomyces mobaraensis* est inactive dans les produits tels que consommés, les experts estiment que le risque allergique lié à l'utilisation de cette transglutaminase dans la fabrication de denrées alimentaires reste faible.

Les conclusions du CES BIOTECHS sont les suivantes :

« Ce dossier correspond à une demande d'extension d'autorisation d'emploi de la transglutaminase issue d'une souche non génétiquement modifiée de Streptomyces mobaraensis (synonyme antérieur Streptovercillium mobaraense) (souche S-8112) pour la production de poudres de lait, de poudres de produits laitiers, de protéines de lactosérum, de poudres de lactosérum et pour la transformation de végétaux dans la production d'analogues de produits laitiers.

Les éléments présentés sur la caractérisation de l'enzyme alimentaire permettent de vérifier son identité avec l'enzyme alimentaire déjà autorisée en France (arrêté du 19 octobre 2006 modifié).

Le CES « Biotechnologies » a analysé et complété les données fournies dans le dossier sur l'allergénicité potentielle et sur l'exposition alimentaire en tenant compte de l'ensemble des usages (usages déjà autorisés en France et usages objets de cette nouvelle demande).

⁶ Dramburg S, Hilger C, Santos A, et al. 2023. EAACI Molecular Allergy User's Guide 2.0. Pediatr. Allergy Immunol. 34:e13854.

*Au vu des résultats fournis et dans les conditions d'emploi présentées par le pétitionnaire, le CES « Biotechnologies » ne conclut pas à un 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*) (souche S-8112) pour la production de poudres de lait, de poudres de produits laitiers, de protéines de lactosérum, de poudres de lactosérum et pour la transformation de végétaux dans la production d'analogues de produits laitiers. »*

Le Président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

17 experts sur 18 présents au moment de la délibération (Nicolas DESNEUX et Marie-Bérengère TROADEC sont absents au moment du vote) adoptent les conclusions de l'expertise relative à la demande d'extension d'autorisation d'emploi de la transglutaminase issue d'une souche non génétiquement modifiée de *Streptomyces mobaraensis* (synonyme antérieur *Streptovercillium mobaraense*) (souche S-8112) pour la production de poudres de lait, de poudres de produits laitiers, de protéines de lactosérum, de poudres de lactosérum et pour la transformation de végétaux dans la production d'analogues de produits laitiers. Un expert s'abstient au moment du vote.

Date : 24/04/2025

M. Florian GUILLOU

Vice-Président du CES BIOTECHS 2024-2028