

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 25 juin 2020

AVIS

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

relatif à une demande d'autorisation d'essais pour deux additifs nutritionnels (L-valine, L-isoleucine) destinés aux porcelets et administrés via l'eau d'abreuvement

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 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 rendus publics.

L'Anses a été saisie le 17 janvier 2020 par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) sur une demande d'autorisation d'essais pour des additifs nutritionnels (acides aminés) destinés aux porcelets via l'eau d'abreuvement.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

La demande d'autorisation d'essai porte sur l'utilisation de cinq additifs (L-arginine, L-thréonine, L-leucine, L-valine, L-isoleucine) destinés aux porcelets, administrés *via* l'eau d'abreuvement. Le pétitionnaire envisage un essai dans lequel des porcelets sevrés à 21 jours reçoivent, pendant une semaine après le sevrage, ce mélange de 5 acides aminés incorporé à leur eau d'abreuvement. Le mélange d'acides aminés distribués est composé de L-arginine à 41%, de L-thréonine à 25%, de L-valine à 16%, de L-isoleucine à 11% et L-leucine à 7%. Une dilution à 9% de ce mélange est incorporée à 1% dans l'eau d'abreuvement.

L'EFSA a identifié en 2010 des risques spécifiques (hygiène, déséquilibre nutritionnel) à prendre en compte en cas d'administration d'acides aminés *via* l'eau d'abreuvement. Cet aspect doit être évalué si les règlements d'autorisation des acides aminés ne prévoient pas un tel usage.

La L-arginine et la L-thréonine utilisées sont autorisées, y compris dans l'eau d'abreuvement, depuis 2012 et 2019 (règlements (UE) n° 2019/12 et 2016/1220 respectivement). Par ailleurs, la L-leucine vient d'être autorisée comme additif nutritionnel, y compris dans l'eau d'abreuvement (règlement (UE) 2020/378). Ces acides aminés ne sont donc pas pris en compte dans l'évaluation

de l'essai. Seuls les deux autres acides aminés (L-valine et L-isoleucine) sont donc pris en compte dans l'évaluation de l'essai.

Les produits des animaux objets de l'essai étant destinés à rejoindre la chaîne alimentaire, il est demandé de se prononcer sur la sécurité d'un essai réalisé dans les conditions décrites par le pétitionnaire, et notamment sur l'absence d'effets néfastes sur la santé humaine, la santé animale et l'environnement, de l'utilisation des animaux concernés par l'essai pour la production de denrées alimentaires.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Alimentation animale » l'instruction de cette saisine. Ses travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. 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) ».

Le comité d'experts spécialisé « Alimentation animale » a adopté les travaux d'expertise collective, suite aux travaux d'un rapporteur ainsi que les conclusions sur ce dossier lors de sa séance du 26 mai 2020.

L'expertise s'est appuyée sur l'avis de l'Anses du 3 avril 2014 relatif aux lignes directrices pour les autorisations d'essais pour les produits non autorisés en alimentation animale. L'expertise porte sur l'évaluation de l'innocuité pour l'animal, la sécurité pour l'utilisateur, le consommateur et l'environnement au regard des conditions de l'essai fournies par le pétitionnaire.

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 publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ALAN

3.1. Présentation du dossier transmis et objectif de l'essai

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet de l'apport d'un mélange d'acides aminés (Arg, Thr, Val, Leu et Ile) *via* l'eau d'abreuvement sur les performances zootechniques chez le porcelet sevré.

L'essai sera réalisé sur environ 840 porcelets sevrés à 21 jours. Au sevrage, 42 cases de 20 porcelets chacune seront constituées à partir de portées homogènes sur le poids vif. Ces cases seront réparties dans 3 salles de 14 cases et sur les 2 traitements expérimentaux : témoin T1 et T2 (T1 + complément nutritionnel). Une solution mère contenant 9% du mélange d'acides aminés sera incorporée à 1% dans l'eau de boisson. Le traitement expérimental sera distribué pendant la 1^{ère} semaine après le sevrage.

3.2. Données fournies par le pétitionnaire

Le dossier contient la demande du pétitionnaire, décrivant le protocole ci-dessus, ainsi que les 5 documents suivants :

- ❖ règlement d'exécution (UE) 2019/1289 de la Commission du 31 juillet 2019 concernant l'autorisation de la L-valine produite par *Corynebacterium glutamicum* KCCM 11201P en tant qu'additif destiné à l'alimentation de toutes les espèces animales,
- ❖ règlement d'exécution (UE) 2016/1220 de la Commission du 26 juillet 2016 concernant l'autorisation de L-thréonine produite par *Escherichia coli* en tant qu'additif destiné à l'alimentation de toutes les espèces animales,
- ❖ règlement d'exécution (UE) 2019/12 de la Commission du 3 janvier 2019 relatif à l'autorisation de L-arginine en tant qu'additif dans l'alimentation de toutes les espèces animales,
- ❖ dossier relatif à la sécurité de la L-isoleucine produite par la souche FERM ABP-10641 déposé par Ajinomoto en mai 2019 auprès de l'Efsa (dossier incluant l'extension à son usage dans l'eau),
- ❖ dossier relatif à l'efficacité de la L-isoleucine produite par la souche FERM ABP-10641 déposé par Ajinomoto en mai 2019 auprès de l'Efsa (dossier incluant l'extension à son usage dans l'eau).

3.3 Conclusions du CES ALAN concernant la sécurité pour l'animal cible, l'Homme et l'environnement

La L-isoleucine produite par fermentation par la souche FERM ABP-10641 d'*E. coli* est autorisée comme additif nutritionnel en alimentation animale ainsi que la L-valine produite par fermentation par la souche NITE BP-01755 d'*E. coli*.

Sur la base des caractéristiques chimiques de la L-isoleucine et de la L-valine, le comportement nutritionnel est considéré comme similaire dans les aliments pour animaux et l'eau d'abreuvement. En effet, ces additifs suivent la même voie digestive, qu'ils soient ingérés *via* l'alimentation ou l'eau. Par conséquent, le CES considère que des essais spécifiques visant à établir la sécurité pour l'Homme et l'environnement de la L-isoleucine ou de la L-valine lorsqu'elles sont distribuées aux animaux *via* l'eau d'abreuvement ne sont pas nécessaires. Seule, l'innocuité pour l'espèce cible doit être démontrée. Que l'additif soit distribué par l'intermédiaire de l'alimentation ou de l'eau d'abreuvement, l'essentiel est que les besoins nutritionnels des animaux, notamment en acides aminés, soient satisfaits

3.3.1 Innocuité de la L-valine (produite par *E. coli* NITE BP-01755) pour l'espèce cible

Une autre L-valine produite également par fermentation, mais par la souche KCCM 11201P de *Corynebacterium glutamicum*, est autorisée, y compris dans l'eau d'abreuvement.¹

Le CES a vérifié que les caractéristiques et les conditions d'utilisation de L-valine produite par la souche KCCM 11201P de *Corynebacterium glutamicum* et autorisée dans l'eau d'abreuvement sont similaires à celles de L-valine produite par la souche NITE BP-01755 d'*E. coli* et proposées par le pétitionnaire dans l'eau d'abreuvement (Tableau 1).

¹ Règlement d'exécution (UE) 2019/1289 de la Commission du 31 juillet 2019 concernant l'autorisation de la L-valine produite par *Corynebacterium glutamicum* KCCM 11201P en tant qu'additif destiné à l'alimentation de toutes les espèces animales

	Additif à base de L-valine produite par <i>Escherichia coli</i> NITE BP-01755	Additif à base de L-valine produite par <i>Corynebacterium glutamicum</i> KCCM 11201P
Microorganisme producteur	Innocuité	Statut QPS
Composition de l'additif	Pureté ≥ 98% (/MS)	Pureté ≥ 98% (/MS)
	Eau : 0,1-0,2%	Humidité : ≤ 1,5%
	Composés azotés : 0,5-0,7%	Cendres : ≤ 0,5%
	Autres acides aminés : 1,3-2,0 %	Nature et quantité des autres composés : connue mais confidentielle
	Acides organiques : < 0,5%	
	Anions et cations : 2,3-3,1%	
Solubilité dans l'eau	88,5 g/L à 25°C	53-57 g/L à 20°C
Conditions d'utilisation	Dans aliment	Dans aliment et eau d'abreuvement
	Aucune dose minimale ou maximale proposée car dépendant de l'espèce, du stade physiologique, du niveau de performance, des conditions environnementales et de la composition en acides aminés de l'aliment avant supplémentation	Aucune dose minimale ou maximale proposée car dépendant de l'espèce, du stade physiologique, du niveau de performance, des conditions environnementales et de la composition en acides aminés de l'aliment avant supplémentation

Tableau 1. Comparaison des principales caractéristiques des deux additifs à base de L-valine produite par fermentation

Les deux additifs à base de L-valine produite par fermentation ont le même degré de pureté et ont une bonne solubilité dans l'eau (Tableau 1), l'additif à base de L-valine produite par *E. coli* ayant une solubilité dans l'eau 40% supérieure à celui à base de L-valine produite par *C. glutamicum*.

Concernant l'essai objet de la présente évaluation, sachant qu'une solution mère contenant 9% du mélange d'acides aminés est incorporée à 1% dans l'eau d'abreuvement, la concentration en L-valine dans l'eau d'abreuvement des porcelets est de 144 mg/L. En post-sevrage (IFIP, 2001), les porcelets boivent 0,5 litre par jour à l'entrée (7 kg de poids vif) pour atteindre 4 à 5 litres à la sortie (27 kg de poids vif). L'additif objet de la demande est distribué pendant la 1^{ère} semaine du post-sevrage. Les porcelets pesant environ 7 kg au début du post-sevrage et 10 kg après une semaine de post-sevrage ingèrent quotidiennement environ 0,88 et 1,36 L d'eau respectivement (IFIP, 2001). Ces mêmes porcelets au début du post-sevrage et après une semaine de post-sevrage ingèreront donc *via* l'eau d'abreuvement quotidiennement environ 127 et 196 mg de L-valine respectivement, soit 18 à 20 mg/kg poids vif de L-valine.

Pour couvrir ses besoins en L-valine (0,91 g/kg aliment complet), un porcelet de 7 kg ingérant quotidiennement 0,3 kg d'aliment complet (Gloaguen *et al.*, 2013) doit ingérer environ 39 mg de L-valine/kg poids vif/j. Cette dose correspondant aux besoins est deux fois supérieure à celle apportée par l'additif objet de la demande *via* l'eau d'abreuvement.

En conclusion, l'utilisation chez les porcelets au post-sevrage de L-valine produite par fermentation avec *E. coli* NITE BP-01755 et distribuée *via* l'eau d'abreuvement n'induit pas de déséquilibre nutritionnel (au sens de surdosage) et peut donc être considérée sans risque pour l'espèce cible.

3.3.2 Innocuité de la L-isoleucine (produite par *E. coli* FERM ABP-10641) pour l'espèce cible

Cet additif est en cours de réévaluation dans le cadre d'une demande de renouvellement de l'autorisation introduite par le pétitionnaire. Ce dossier de ré autorisation comporte également une demande d'extension d'usage de la L-isoleucine à l'eau d'abreuvement et fournit des données pour l'évaluation de cet usage par l'EFSA. Les parties « innocuité » et « efficacité » de ce dossier ont été fournies avec la présente demande. Seule la partie « innocuité » fait l'objet de l'évaluation qui suit.

Dans la mesure où la L-isoleucine n'a pas été modifiée dans sa composition, sa pureté ou son activité par rapport à l'additif toujours autorisé, les conclusions de l'Efsa sur la sécurité de la L-isoleucine utilisée dans l'aliment des animaux comme additif nutritionnel sont considérées comme valides à ce jour, sauf informations scientifiques nouvelles.

Concernant l'essai objet de la présente évaluation, un calcul identique à celui réalisé pour la L - valine (IFIP, 2001), indique que les porcelets durant la première semaine de post-sevrage ingèrent quotidiennement environ 12,5 à 13,5 mg/kg poids vif de L-isoleucine *via* l'eau d'abreuvement, ce qui est très éloigné de la dose maximale tolérée de cet acide aminé chez les animaux de laboratoire qui est de 20 g/kg poids vif.

Pour couvrir ses besoins en L-isoleucine (0,91 g/kg aliment complet), un porcelet de 7 kg ingérant quotidiennement 0,3 kg d'aliment complet (Gloaguen *et al.*, 2013) doit ingérer environ 33 mg de L - isoleucine/kg poids vif/j. Cette dose correspondant aux besoins est près de trois fois supérieure à celle apportée par l'additif objet de la demande *via* l'eau d'abreuvement et plus de 600 fois inférieure à la dose maximale tolérée chez l'animal de laboratoire.

En conclusion, l'utilisation chez les porcelets au post-sevrage de L-isoleucine produite par fermentation avec *E. coli* FERM ABP-10641 et distribuée *via* l'eau d'abreuvement n'induit pas de déséquilibre nutritionnel et peut donc être considérée sans risque pour l'espèce cible.

Conclusion du CES

Dans les conditions de l'essai décrites par le pétitionnaire, l'utilisation chez les porcelets au post-sevrage d'un additif contenant notamment de la L-valine produite par fermentation avec *E. coli* NITE BP-01755 et de la L-isoleucine produite par fermentation avec *E. coli* FERM ABP-10641, et distribué *via* l'eau d'abreuvement peut donc être considérée sans risque pour l'espèce cible, l'utilisateur, le consommateur des denrées des animaux issus de l'essai et l'environnement. Il est demandé aux utilisateurs de respecter les mesures de gestion des risques, notamment en terme de port d'équipements de protection individuelle.

Le CES rappelle que s'agissant d'une distribution *via* l'eau d'abreuvement, les bonnes pratiques d'hygiène doivent être tout particulièrement respectées.

Cet avis n'évalue pas la pertinence scientifique de l'essai.

4. CONCLUSIONS DE L'ANSES

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du CES « alimentation animale ».

Dr. Roger Genet

MOTS-CLÉS / KEY-WORDS

Alimentation animale, autorisation d'essai, acides aminés ; L-valine, L-isoleucine

Feed, trial authorization, amino acids, L-valine, L-isoleucine

BIBLIOGRAPHIE

Efsa. Statement on the use of feed additives authorised/applied for use in feed when supplied via water. EFSA Journal 2010;8(12):1956.

Efsa. Scientific opinion on the safety and efficacy of L-valine (L-valine, feed grade) produced by Escherichia coli NITE BP-01755 for all animal species based on a dossier submitted by Ajinomoto Eurolysine S.A.S. EFSA Journal 2015;13(5):4110.

Efsa. Safety and efficacy of L-valine produced by fermentation using Corynebacterium glutamicum KCCM 11201P for all animal species. EFSA Journal 2019;7(1):5538.

Efsa. Safety and efficacy of L-leucine produced by fermentation with Escherichia coli NITE BP-02351 for all animal species. EFSA Journal 2019;17(5):5689.

Gloaguen M, Le Floc'h N, Van Milgen J. Couverture des besoins en acides aminés chez le porcelet alimenté avec des régimes à basse teneur en protéines. INRA Prod. Anim., 2013;26(3):277-288.

IFIP. L'abreuvement des porcs. Techni Porc, 2001;24(6):9-14.

Règlement d'exécution (UE) n° 348/2010 de la Commission du 23 avril 2010 concernant l'autorisation de L-isoleucine en tant qu'additif destiné à l'alimentation de toutes les espèces animales.

Règlement d'exécution (UE) 2015/1114 de la Commission du 9 juillet 2015 concernant l'autorisation de L-valine produite par *Escherichia coli* en tant qu'additif destiné à l'alimentation de toutes les espèces animales.

Règlement d'exécution (UE) 2016/1220 de la Commission du 26 juillet 2016 concernant l'autorisation de L-thréonine produite par *Escherichia coli* en tant qu'additif destiné à l'alimentation de toutes les espèces animales.

Règlement d'exécution (UE) 2019/12 de la Commission du 3 janvier 2019 relatif à l'autorisation de L-arginine en tant qu'additif dans l'alimentation de toutes les espèces animales.

Règlement d'exécution (UE) 2019/1289 de la Commission du 31 juillet 2019 concernant l'autorisation de la L-valine produite par *Corynebacterium glutamicum* KCCM 11201P en tant qu'additif destiné à l'alimentation de toutes les espèces animales.

Règlement d'exécution (UE) 2020/378 de la Commission du 5 mars 2020 concernant l'autorisation de L-leucine produite par *Escherichia coli* NITE BP-02351 en tant qu'additif dans l'alimentation de toutes les espèces animales.