

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 4 février 2014

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'un agent complexant GLDA Na₄ 'sel tétrasodique de l'acide N-N diacétique glutamique' en vue de son inscription sur la liste positive de l'arrêté du 8 septembre 1999»

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'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail a été saisie le vendredi 2 août 2013 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relative à une demande d'autorisation d'emploi d'un agent complexant GLDA Na₄ 'sel tétrasodique de l'acide N-N diacétique glutamique' en vue de son inscription sur la liste positive de l'arrêté du 8 septembre 1999.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

1.1. Contexte et dispositions réglementaires

La réglementation française comporte des textes spécifiques aux produits de nettoyage des matériaux au contact des denrées alimentaires :

- Le décret 73-138 du 12 février 1973 portant application de la loi du 1er août 1905 sur la répression des fraudes en ce qui concerne les produits chimiques dans l'alimentation humaine et les matériaux et objets au contact des denrées, produits et boissons destinés à l'alimentation de l'homme et des animaux ainsi que les procédés et produits utilisés pour le nettoyage de ces matériaux et objets.
- L'arrêté du 8 septembre 1999 établissant la liste positive des constituants autorisés.
- L'instruction du 27 août 1986 relative aux demandes d'autorisation d'emploi de constituants dans des produits destinés au nettoyage de matériaux pouvant être mis au contact d'aliments.

Le 1^{er} juin 2011, l'Anses a émis un avis relatif à la révision des lignes directrices pour l'évaluation des risques pour l'homme des constituants des produits de nettoyage des matériaux et objets destinés au contact des denrées alimentaires (saisine n°2011-SA-0081).

L'Anses a également émis un avis relatif à un projet d'arrêté modifiant l'arrêté du 8 septembre 1999 (saisine 2012-SA-0229).

Dans ce contexte, le pétitionnaire a adressé à la DGCCRF une demande d'autorisation d'emploi du sel tétrasodique de l'acide N,N diacétique glutamique (GLDA-Na₄) en vue de son inscription à l'annexe de l'arrêté du 8 septembre 1999. Ce dossier fait suite à trois précédentes demandes adressées à l'Anses (saisines 2011-SA-0075, 2010-SA-0115 et 2008-SA-0163), et pour lesquelles l'Anses avait rendu des avis défavorables.

1.2. Rappel des conclusions relatives à la saisine 2011-SA-0075

Dans son avis du 24 novembre 2011, l'Anses a constaté que le niveau d'incertitude de l'évaluation des risques liés à l'utilisation du GLDA-Na₄ était élevé. Le comité d'experts spécialisés « Matériaux au contact des denrées alimentaires » (CES MCDA), en charge de cette expertise, n'avait pas été en mesure de conclure quant à l'innocuité de ce composé. L'Anses avait alors maintenu un avis défavorable sur l'emploi de cet agent complexant en tant que constituant de produits de nettoyage de matériaux et objets destinés à entrer au contact des denrées alimentaires. Dans cet avis, l'Anses a également formulé une demande de données complémentaires relative à :

- Des données historiques concernant les femelles non gestantes du laboratoire ayant mené l'étude de toxicité pour le développement prénatal chez le lapin ;
- Une analyse bibliographique des données de toxicité sur la reproduction pour les substances de la même famille ou ayant un mode d'action similaire ;
- Une nouvelle étude de toxicité sur le développement prénatal chez le lapin, incluant des doses inférieures à 30 mg/kg poids corporel/jour ;
- Une demande de mesures complémentaires des niveaux résiduels à la surface d'ustensiles de cuisine de formes variées, dans des conditions représentatives des usages revendiqués.

Suite à cet avis, le pétitionnaire a transmis à la DGCCRF et à l'Anses un complément d'étude qui fait l'objet de la présente expertise. L'Anses a été saisie afin de déterminer si les nouveaux éléments transmis par le pétitionnaire sont de nature à modifier les conclusions de son avis du 5 avril 2012. Cette quatrième saisine a été enregistrée sous le numéro 2013-SA-0147.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été menée 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 réalisée par le groupe de travail pérenne (GT) « Évaluation des substances et procédés soumis à autorisation en alimentation humaine » (GT ESPA), réuni le 19 septembre 2013 et le 18 décembre 2013, sur la base de rapports d'expertise, préparés par deux experts de ce même GT et d'un expert du CES « Évaluation des risques chimiques dans les aliments (ERCA) » pour la partie toxicologique du dossier.

L'expertise collective a porté sur le dossier fourni par le pétitionnaire, et les conclusions des précédentes évaluations (saisines 2011-SA-0075, 2010-SA-0115 et 2008-SA-0163).

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

Les compléments d'informations transmis par le pétitionnaire en juillet 2013 portent sur les points suivants :

- Etude de toxicité sur le développement prénatal chez le lapin ;
- Exposition du consommateur.

3.1. Etude de toxicité pour le développement prénatal chez le lapin

Conformément aux recommandations de l'Anses, le pétitionnaire a fourni une nouvelle étude de développement prénatal par voie orale chez le lapin. Le GT ESPA a jugé que cette étude a été réalisée conformément aux lignes directrices en vigueur et en respectant les principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire.

Les conditions expérimentales suivies au cours de cette nouvelle étude suivent également les recommandations faites par l'Anses dans son avis du 24 novembre 2011, en particulier pour le choix des doses testées. En effet, le choix des doses finales (300, 75 et 20 mg/kg poids corporel/jour) a été jugé pertinent puisque reprenant la dose maximale testée lors de l'étude précédente (saisine 2010-SA-0115) et une dose inférieure à 30 mg/kg poids corporel/jour comme recommandé dans l'avis de l'Anses (avis 2011-SA-0075). Aucune déviation notable aux lignes directrices de l'OCDE, et pouvant affecter l'intégrité de cette nouvelle étude n'a été constatée.

L'étude ainsi réalisée indique la présence d'une toxicité chez les femelles à 300 mg/kg poids corporel/jour, dose à laquelle ont été notés :

- Une réduction significative de l'évolution pondérale ;
- Des signes cliniques nets (augmentation de l'incidence de fèces foncées, diarrhées et réduction de la quantité de fèces) ;
- Une réduction significative de la consommation de nourriture et d'eau.

A la dose immédiatement inférieure de 75 mg/kg poids corporel/jour :

- Aucune réduction significative de l'évolution pondérale n'a été observée ;
- Une légère réduction de la consommation de nourriture et d'eau, considérée comme non pertinente sur le plan toxicologique, a été observée ;
- Les mêmes signes cliniques que précédemment (fèces foncées, diarrhées,...) décrits mais atténués ont été observés. En raison de l'absence d'effets plus marqués comme des changements de gain de poids corporel, ces signes cliniques ont été jugés non pertinents sur le plan toxicologique par le GT ESPA.

A la dose de 20 mg/kg poids corporel/jour, aucune toxicité significative n'a été notée.

Concernant le développement prénatal, aucune toxicité significative n'a été mise en évidence chez les fœtus quel que soit le niveau de dose de GLDA-Na₄.

En conséquence de cette nouvelle étude de toxicité pour le développement prénatal par voie orale chez le lapin et des données publiées sur des substances ayant des propriétés de chélation chez le rat, le GT ESPA considère que :

- cette étude consolidée permet de lever les incertitudes observées au cours de l'étude précédente dont la qualité avait été jugée insuffisante ;
- le sel tétrasodique de l'acide N-N diacétique glutamique (GLDA-Na₄) induit une toxicité maternelle ;
- la dose de 20 mg/kg poids corporel/jour peut être retenue en tant que dose sans effet chez les mères (DSE maternelle) ;
- la dose de 75 mg/kg poids corporel/jour peut être retenue comme dose sans effet indésirable observé chez les mères (DSEIO maternelle) pour la caractérisation du risque relatif à l'emploi de GLDA-Na₄ en tant que constituant de produit de nettoyage ;
- Dans la mesure où aucune toxicité pour le développement prénatal chez les fœtus n'a été mise en évidence, la DSEIO fœtale du GLDA-Na₄ est estimée comme étant égale à 300 mg/kg poids corporel/jour.

Afin d'établir une valeur toxicologique de référence (VTR) sur la base de possibles effets sur la reproduction, il est appliqué à la DSEIO maternelle des facteurs d'incertitudes de 10 pour la variabilité inter-espèces, et de 10 pour la variabilité intra-espèce conduisant à une valeur de 750 µg/kg poids corporel/jour.

3.2. Exposition du consommateur

Dans son avis du 24 novembre 2011, l'Anses a souhaité disposer de mesures complémentaires des niveaux résiduels à la surface d'ustensiles de cuisine de formes variées, dans des conditions représentatives des usages revendiqués (en particulier concernant la dose d'emploi et la concentration de GLDA-Na₄ dans le produit de nettoyage).

Dans le but de répondre à cette demande, le pétitionnaire a fourni un rapport d'étude réalisé conjointement avec la société Ecolab (producteur de produits de nettoyage et de désinfection).

Le pétitionnaire justifie cette réponse commune par l'intérêt conjoint du pétitionnaire et de la société Ecolab à l'emploi du GLDA-Na₄.

Protocole d'étude :

L'expérimentation a été réalisée sur 4 séries (tasse, verre, soucoupe, fourchette) de 10 articles de cuisine dans un laboratoire d'application pour lave-vaisselle. Le pétitionnaire mentionne de façon très brève les références relatives aux caractéristiques techniques de l'appareil utilisé.

Les articles de cuisine sélectionnés ont été choisis de façon à couvrir trois types de matériaux différents (verre, céramique, acier inoxydable).

L'expérimentation a consisté à procéder à 5 cycles de lavage (22 L à 52°C- 58°C) et rinçage (3,2 L à 85°C). Selon le pétitionnaire, l'application de 5 cycles de lavage-rinçage vise à tenir compte d'un effet d'accumulation potentiel. Bien que cela ne soit pas mentionné, *in extenso*, la recherche de résidu de GLDA NA₄ n'a été réalisée qu'après les 5 cycles de lavage-rinçage. Un scénario du pire des cas a également été testé par le pétitionnaire (5 fourchettes plongées dans le liquide de lavage et non rincées).

Remarque du GT ESPA :

Le GT ESPA regrette que le pétitionnaire n'ait pas fourni d'information sur la pertinence du choix de l'appareillage et/ou du cycle de lavage retenu pour réaliser ce test.

Le GT ESPA indique que l'utilisation d'articles en matière plastique (gobelets pour enfants) aurait pu être envisagée par le pétitionnaire. En effet, le rinçage de ces articles est jugé plus complexe. De ce fait, l'usage d'articles en matières plastiques aurait pu intervenir dans la recherche d'un pire des cas.

Concentration en GLDA Na₄ dans la formulation

Conformément à la recommandation de l'Anses (avis 2011-SA-0075), le pétitionnaire a déterminé la concentration en GLDA Na₄ utilisé avant de procéder aux différents cycles de lavages.

Il indique que la concentration de GLDA-Na₄ utilisé par cycle de lavage est de 0,16 g/L, soit 1 g/L de « Solid Clean » (nom commercial de la formulation contenant le GLDA Na₄).

Remarque du GT ESPA :

Aucune justification particulière n'est apportée par le pétitionnaire en ce qui concerne le choix de la dose de 1 g/L de « Solid Clean » utilisée pour les calculs d'exposition. Le GT ESPA aurait préféré que le pétitionnaire utilise la dose de 2,5 g/L de « Solid Clean » par cycle de lavage dans les calculs d'exposition puisque cette concentration est présentée dans un document technique¹ comme la concentration maximale à employer (borne haute d'usage).

Répartition des articles dans le lave-vaisselle

La question relative à l'effet de l'emplacement de l'article dans le panier du lave-vaisselle a été abordée par le pétitionnaire par un plan de chargement (distribution des pièces à divers emplacements). Le pétitionnaire a également pris en compte la difficulté de rinçage de certaines formes complexes en utilisant une variété d'ustensile (fourchette, verre, soucoupe et tasse).

Remarque du GT ESPA :

Le GT ESPA juge qu'il est difficile d'objectiver ces choix, d'autant que des formes bien plus complexes peuvent être trouvées dans les cuisines.

Il remarque que les essais relatifs aux fourchettes tombées dans le bac collecteur du lave-vaisselle et non rincées ne seront pas utilisés par le pétitionnaire pour un scénario d'exposition du pire des cas.

Exposition du consommateur

Sur la base des résultats analytiques fournis par le pétitionnaire et en s'appuyant sur les résultats d'un rapport de l'Institut Scientifique de Santé Publique de Belgique relatif à la mesure des surfaces exactes des ustensiles de cuisine (par matériau)², le GT ESPA a envisagé différents scénarios d'exposition du consommateur au GLDA Na₄, dont le scénario du pire des cas ci-dessous :

Scénario dit « pire des cas raisonnable » :

- Utilisation du percentile 95 (P95) de l'exposition en termes de surfaces aux ustensiles de cuisine (Annexe 1, tableau 1) ;
- Prise en compte des ustensiles en matière plastique ;
- Prise en compte de la variabilité de l'emplacement de l'ustensile dans le lave-vaisselle via l'utilisation des moyennes en résidus de GLDA Na₄ (Annexe 1, tableau 2) ;
- Prise en compte de l'effet de forme en considérant la soucoupe (céramique) comme présentant une forme plus défavorable que la tasse (selon l'étude de la société Ecolab) ;
- La dose retenue de « Solid Clean » est de 2,5 g/L (borne haute d'usage).

Ces paramètres défavorables ont été pris en considération dans ce scénario du pire des cas du fait qu'ils sont comportementaux (usage d'une grande surface d'ustensiles de cuisine, d'ustensiles à grande surface spécifique, en matière plastiques et d'une grande quantité de détergent). Le GT

¹ « Solid Clean M Produit pour lave-vaisselle en bloc, écologiquement certifié » http://www.ecolab-suisse.ch/fr/divisionen/institutional/geschirreinigung/geschirrwashmittel_solids/Solid_Clean_M_PMB_F.pdf

² Enquête non publiée 2011-2012 et réalisée par l'ISP belge auprès de 50 personnes, qui a permis de déterminer la surface des ustensiles de cuisines utilisées quotidiennement, en fonction de la nature chimique du matériau.

ESPA a estimé que ces facteurs comportementaux ne sont pas aléatoires et donc peu susceptibles de revenir à une situation moyenne ou médiane avec le temps. Ils peuvent d'ailleurs, par le fait même qu'ils soient comportementaux, être systématiques. A contrario, le facteur lié à l'emplacement a été jugé par le GT ESPA comme davantage aléatoire et peu comportemental.

D'autres scénarios combinant les facteurs comportementaux défavorables décrits ci-dessus ont également été étudiés par le GT ESPA, avec :

- soit une situation qui conduit systématiquement à un placement d'articles à des endroits défavorables du lave-vaisselle en termes d'efficacité de rinçage (situation pouvant être qualifiée d'exceptionnelle car normalement liée à un effet aléatoire) ;
- soit une situation qui conduirait systématiquement à une chute d'articles dans le bac collecteur du lave-vaisselle (situation pouvant être qualifiée d'accidentelle car en dehors du fonctionnement normal de l'appareillage).

Le GT ESPA tient à signaler qu'il n'a pas pu être tenu compte d'effets dus à l'éventuel usage de machines moins performantes en termes de rinçage et/ou d'utilisation d'un programme de lavage moins performant en termes de rinçage. Il n'a pas été tenu compte non plus d'un éventuel effet de rétention et d'une possible moindre efficacité de rinçage sur les ustensiles en matière plastique. Il faut noter qu'à ce niveau, ces effets défavorables sont susceptibles d'être systématiques et auraient pu être opportunément intégrés au scénario « pire cas raisonnable ».

La situation « pire des cas raisonnable » envisagée ici s'est donc limitée au percentile 95 dans le cas de l'usage de pièce de vaisselle domestique tous matériaux (y compris ustensile en matière plastique), d'une concentration maximale du produit de nettoyage (2,5 g/L de « Solid clean ») et de la prise en compte d'une forme défavorable pour l'objet (représentée ici par la soucoupe en céramique).

Dans le contexte du scénario du pire des cas ci-dessus, le GT ESPA a calculé des niveaux d'exposition au GLDA Na₄ (Annexe 1, tableau 3). Ces calculs d'exposition aboutissent à une consommation maximaliste de 858 µg/personne/jour (correspondant à 14,3 µg/kg pc/jour pour un adulte de 60 kg et à 57,2 µg/kg pc/jour pour un enfant de 15 kg).

Caractérisation du risque pour le consommateur

Selon le GT ESPA, pour des utilisations industrielles avec rinçage, l'estimation la plus élevée de l'exposition (pire des cas) correspond à 1,9% de la valeur toxicologique de référence de 750 µg/kg poids corporel/jour pour les adultes et à 7,6% pour les enfants.

3.3. Conclusion du GT ESPA

Le GT ESPA considère que les nouveaux éléments transmis par le pétitionnaire sont de nature à modifier les conclusions de son avis du 5 avril 2012 et émet un avis favorable pour une utilisation du sel tétrasodique de l'acide N,N diacétique glutamique (GLDA-Na₄) à une dose maximale d'emploi de 2,5 g/L en tant que constituant de produits de nettoyage de matériaux et objets destinés à entrer au contact des denrées alimentaires.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du GT ESPA.

Le directeur général

Marc Mortureux

MOTS-CLES

GLDA ; Arrêté du 08 septembre 1999 ; Produits de nettoyage

BIBLIOGRAPHIE

DÉCISION DE LA COMMISSION du 16 décembre 2009 définissant les lignes directrices pour la gestion du système communautaire d'échange rapide d'informations (RAPEX) et de la procédure de notification établis respectivement par l'article 12 et l'article 11 de la directive 2001/95/CE (directive relative à la sécurité générale des produits).

ECHA : http://apps.echa.europa.eu/registered/data/dossiers/DISS-9d87df29-430d-321e-e044-00144f67d249/AGGR-ab162dc4-d37b-4cf8-bf98-6d02c3d24f9d_DISS-9d87df29-430d-321e-e044-00144f67d249.html#AGGR-ab162dc4-d37b-4cf8-bf98-6d02c3d24f9d).

Nolen GA, Klusman LW, Back DL, Buehler EV. Reproduction and teratology studies of trisodium nitrilotriacetate in rats and rabbits. Food Cosmet Toxicol. 1971 Aug; 9(4):509-18.

Nolen, G.A., Buehler, E. v., Geil, R.G. & Goldenthal, E.I. Effects of trisodium nitrilotriacetate on cadmium and methyl mercury toxicity and teratogenicity in rats. Toxicol. appl. Pharmacol. (1972), 23, 222-237.

Tjälve, H. A study of the distribution and teratogenicity of nitrilotriacetic acid (NA) in mice. Toxicol. appl. Pharmacol. (1972), 23,216-221.

ANNEXE 1

Tableau 1 : Répartition en dm²/jour et par personne de l'exposition en terme de surfaces aux ustensiles de cuisine (Etude interne à l'Institut Scientifique de Santé Publique – 2011-2012)

		Matériau (Ustensiles)			
		Métaux et alliages	Verre	Céramique	Plastique*
Surface en contact (dm ² /jour/personne)	Moyenne	19,5	10,5	13,6	17,3 (soit 40 % du total des 3 autres)
	médiane	16,3	8,2	12,5	16,6 (soit 45 % du total des 3 autres)
	P95	41,5	20,1	26,2	32,8 (soit 37 % du total des 3 autres)

*Ce matériau n'a pas été considéré par le pétitionnaire dans les essais de lavage.

Tableau 2 : Valeurs moyennes de résidus de GLDA-Na₄ sur les articles considérés (en µg/article) et conversion en valeurs moyennes de résidus de GLDA-Na₄ par unité de surface (Données fournies par le pétitionnaire)

		µg/article			
		Tasse (céramique)	Verre (verre)	Soucoupe (céramique)	Fourchette (métal)
Moyenne		6,5	7,2	13,6	0,9
		µg/dm ²			
		Moyenne	2,4	1,6	5,4

(Surfaces déclarées par le pétitionnaire : Tasse : 2,74 dm² ; Verre : 4,36 dm² ; Soucoupe : 2,49 dm² ; Fourchette : 0,31 dm²).

Tableau 3 : Valeurs d'exposition en scénario du pire des cas (surface au P95) en µg/jour/personne

	Métaux et alliages	Verre	Céramique**	Plastique***	Somme si « Solid Clean » (1 g/L)	Somme si « Solid Clean »(2,5 g/L)
Données d'exposition* (µg/jour/personne)	116.3	32.2	102.1	92.7	343	858

*Les valeurs d'exposition sont calculées en multipliant les valeurs moyennes mesurées en résidus GLDA Na₄ par la surface des ustensiles de cuisine (P95) utilisés quotidiennement (par matériau)

**La valeur moyenne en résidu de GLDA Na₄ relative aux articles en céramique correspond à la moyenne des valeurs de résidus relatives aux tasses et aux soucoupes.

*** La valeur d'exposition relative aux ustensiles de cuisine en matière plastique correspond à 37% du total des trois autres familles de matériaux.