

Direction de l'évaluation des risques

GT Groupe de travail GT Evaluation des substances et procédés soumis à autorisation en alimentation humaine - GT ESPA 2018-2021

**Procès-verbal de la réunion
du 16 juillet 2020**

*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).*

Etaient présents le 16 juillet 2020

- Les membres du GT ESPA

Mmes Marie-Christine Chagnon, Véronique Coma, Florence Lacoste

MM. Claude ATGIE (président de séance), Michel Baccaunaud, Nicolas Cabaton (vice-président), Franck Cleymand, Michel Linder, Eric Marchioni, Didier Montet, Philippe Saillard, Patrick Sauvegrain

- Les experts rapporteurs du GT ESPA

Mmes. Elmira Arab-Tehrany, Anne Platel.

MM.Jalloul Bouajila, Ronan Cariou (rapporteur), Dany Chevalier.

- Les membres Anses en charge des dossiers

Etaient absents ou excusés :

MM. Sébastien Anthérieu, Georges Lognay, François Zuber.

Présidence

Monsieur Claude ATGIE assure la présidence de la séance pour la journée.

1. ORDRE DU JOUR

Les expertises ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions sont les suivantes :

- Demande d'avis relatif à une demande d'inscription du MMB (3-méthoxy-3-méthyl-1-butanol) en tant que constituant de produit de nettoyage dans la liste positive de l'arrêté du 8 septembre 1999 (saisine 2019-SA-0127).
- Demande d'avis relative à une demande d'augmentation de la dose maximale du sel tétrasodique de l'acide N, N diacétique glutamique (GLDA-Na4) en tant que constituant de produit de nettoyage dans la liste positive de l'arrêté du 8 septembre 1999 (saisine 2018-SA-0208).

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

Le président, après avoir vérifié en début de réunion que les experts n'ont pas de nouveaux liens d'intérêts à déclarer, précise que l'analyse des liens déclarés n'a pas mis en évidence de risque de conflit au regard des points de l'ordre du jour mentionné ci-dessus.

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

3.1. Demande d'avis relatif à une demande d'inscription du MMB (3-méthoxy-3-méthyl-1-butanol) en tant que constituant de produit de nettoyage dans la liste positive de l'arrêté du 8 septembre 1999.

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 17 experts sur 20 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

L'expertise relève du domaine de compétences du groupe de travail pérenne (GT) « Évaluation des substances et procédés soumis à autorisation en alimentation humaine » (GT ESPA), réuni le 12 décembre 2019 et le 16 janvier 2020, sur la base de rapports d'expertise préparés par les experts du GT ESPA. Suite à cette expertise, une demande de compléments d'information relative à la caractérisation du danger et aux calculs d'exposition a été transmise au pétitionnaire. Ce dernier n'ayant pas donné suite, le dossier de saisine a été clôturé. Ces travaux ont été adoptés par le GT ESPA réuni le 16 juillet 2020.

- Discussions relatives aux données physico-chimiques

Le MMB présente des fonctions de solvant, solubilisant, dégraissant et hydrotrope. Comme indiqué par le pétitionnaire dans son dossier, le MMB est destiné à des utilisations de nettoyage dans le domaine industriel pour tous types de surfaces : plan de travail, évier, céramiques, carreaux, robinetterie, inox, métal, murs, etc. Le produit de nettoyage peut être appliqué par spray ou par essuyage avec une étape de rinçage obligatoire. Enfin, le pétitionnaire précise que les aliments en contact avec les surfaces ayant été nettoyées par le produit commercial final sont de tous types. Les données physico-chimiques du MMB, substance faisant l'objet de cette demande, sont clairement renseignées. Néanmoins, dans son dossier de demande, le pétitionnaire a listé 8 NIAS dont 5 n'ont pas été identifiés.

➤ Discussions relatives aux calculs des expositions

Afin de déterminer les niveaux d'exposition des consommateurs au MMB, le pétitionnaire propose une approche théorique consistant à déterminer le niveau d'exposition théorique (NET). Pour le calcul du NET le pétitionnaire se repose sur les documents suivants :

- la feuille de calcul du BfR qui s'appuie sur le Guide Biocide ECHA « Guidance on the BPR: Volume III Human Health, Assessment + Evaluation (Parts B+C) – version Dec 2017 ».
- le guide du human and environmental risk assessment on ingredients of household products (HERA).

Le NET a été calculé selon la formule ci-dessous :

$$\text{NET} = \text{Csa} \times \text{Da} \times \text{A} \times \text{Ct} \times \text{Fa}$$

Avec :

Csa la concentration de la substance active = donnée confidentielle ;

Da la dose d'application = donnée confidentielle ;

A l'aire de contact avec l'aliment = 0,2 m² ;

Ct le coefficient de transfert du résidu du matériau vers l'aliment = 1 ;

Fa le facteur additionnel d'affinement = 0,1 ;

D'après la feuille de calcul proposée par le BfR, le NET calculé par le pétitionnaire est de 4800 µg/personne/jour.

L'aire de contact de 0,2 m² a été proposée par l'US EPA telle que mentionnée dans le rapport de l'ECHA : guidance on the biocidal products regulation. Cette aire de contact est issue de la valeur de 0,4 m² utilisée par la FDA pour évaluer les produits désinfectants au contact des MCDA. Cette surface concerne les ustensiles, plats et verres utilisés pour 3 repas par jour. Cette valeur est divisée par 2 pour considérer uniquement les plans de travail.

D'après le GT, aucune argumentation technique n'est fournie par l'US EPA ou l'ECHA permettant de justifier l'emploi d'une surface de 0,4 m² divisée par 2 pour les usages alimentaires pratiqués sur des plans de travail.

Concernant le facteur additionnel d'affinement, il est précisé qu'après l'étape de rinçage, 10 % du produit est susceptible de demeurer à l'état de résidu sur la surface nettoyée puis rincée (valeur indiquée dans le rapport du HERA). Le GT souligne que cette valeur manque de précision. En effet, il n'est pas précisé si le facteur additionnel d'affinement de 10 % du produit fait référence à un volume ou une masse résiduelle.

Du fait des incertitudes relevées par le GT concernant les paramètres cités ci-dessus et de l'absence de données analytiques, le GT a demandé au pétitionnaire de déterminer à nouveau le NET en suivant l'une des 2 approches proposées en conclusion.

Concernant les NIAS, le GT indique que le pétitionnaire ne propose pas de calcul permettant d'estimer le NET des 8 NIAS listés dans le dossier.

Le GT estime que 2 approches possibles peuvent être suivies pour le calcul des expositions. Ces approches sont les suivantes :

- Scénario théorique pire des cas

Pour cette approche, le pétitionnaire devra suivre les étapes suivantes :

- déterminer la quantité de produit (et donc de MMB) déposé par unité de surface et par jour (exprimé en masse/surface/jour) sur les matériels et surfaces en contact avec les denrées alimentaires ;
- déterminer la surface en contact avec un kilo de denrée alimentaire solide (qui est la quantité journalière d'aliment ingéré par un adulte, pour le calcul par la méthode du budget). Pour ce faire, le GT propose d'utiliser comme aliment modèle des tranches de jambon (aliment offrant de faibles épaisseurs, et donc un rapport élevé 'surface en contact/masse') afin de maximiser le contact aliment/surface et donc l'exposition des consommateurs (pire des cas) ;
- considérer que la substance (MMB) déposée sur les surfaces va se retrouver en totalité dans l'aliment (scénario pire des cas) ; cela sous-entend que la totalité de la substance déposée reste à la surface du plan de travail et que le coefficient de transfert est de 100% ;
- déterminer, à partir de ces hypothèses, la quantité de substance (MMB) par kilo d'aliment.

- Approche expérimentale

Pour cette approche, le pétitionnaire devra proposer un protocole standardisé pour le rinçage et les mesures analytiques. Le GT suggère au pétitionnaire de suivre les étapes suivantes :

- déposer la quantité de produit nécessaire et suffisante sur une surface de travail d'aire connue telle que spécifié dans la note d'emploi.
- proposer un protocole de rinçage standardisé (en précisant le volume d'eau utilisé à chaque rinçage, rapporté à l'aire de la surface rincée, la pression du jet, le temps de rinçage, etc.). Suite au premier rinçage, un second rinçage sera effectué et l'eau de ce second rinçage sera récoltée afin de déterminer la quantité de MMB désorbé de la surface traitée. La quantité de MMB dans l'eau de deuxième rinçage correspond aux résidus non éliminés lors du premier rinçage. Plusieurs rinçages successifs seront réalisés afin de déterminer des cinétiques de désorption du MMB (jusqu'à 3 rinçages successifs, si nécessaire, pour refléter une pratique industrielle usuelle). Le pétitionnaire proposera un bilan massique du MMB (i) déposé, (ii) éliminé au cours des rinçages successifs, et par différence : (iii) une estimation du MMB résiduel après rinçages sur la surface en contact avec les denrées alimentaires.
- les quantités de MMB dans les eaux de rinçage seront mesurées par une technique analytique qui devra être décrite avec précision et dont les performances devront être caractérisées. Le GT propose comme méthode analytique l'analyse de l'espace de tête par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (Headspace GC-MS).

A minima, trois répétitions analytiques par rinçage seront effectuées afin que le pétitionnaire puisse calculer des moyennes et des écarts-types.

- à partir des quantités moyennes de MMB résiduel par unité de surface mesurées expérimentalement, de la surface en contact avec un kilo d'aliment et d'un taux de transfert du MMB de la surface vers l'aliment de 100 %, déterminer la quantité résiduelle potentiellement transférée de MMB par kilo d'aliment.

➤ Discussions relatives aux données toxicologiques

Les études toxicologiques réalisées sur le MMB ne montrent pas de potentiel mutagène (sur bactéries et cellules de mammifère) ni de potentiel clastogène ou aneugène in vitro. L'étude de toxicité sub-chronique de 90 jours menée chez le rat a permis de déterminer une NOAEL de 250 mg/kg poids corporel / jour à partir de laquelle a été calculée une DJA pour le MMB de 1,25 mg/kg de poids corporel/jour.

Dans son dossier, le pétitionnaire a référencé 8 NIAS pour lesquelles aucun NET ni aucune donnée toxicologique n'ont été fournis. Au vu des NET calculés par le GT, le pétitionnaire aurait dû fournir des données QSAR provenant de deux modèles prédictifs différents pour 2 de ces NIAS et a minima 2 tests de génotoxicité in vitro (1 test d'Ames et 1 test du micronoyau in vitro) pour les 6 autres NIAS. Le GT estime que les NIAS sont systématiquement présents au sein de la substance MMB (objet de la demande) et donc testés en même temps que cette dernière (le % d'impuretés étant variable d'un lot à l'autre, le pétitionnaire devra le rappeler systématiquement). Cependant, d'après les calculs du GT, les niveaux de doses de ces NIAS employés pour le test d'Ames équivalraient à des valeurs variant de 0,35 à 17,5 µg/boîte. Ces doses ne sont pas suffisantes car inférieures à la dose minimale de 250 µg/boîte devant être utilisée pour mettre en évidence le caractère mutagène des substances dans le test d'Ames (Müller 2006 et Kenyon 2007).

Dans ce contexte, le pétitionnaire devra fournir les données QSAR et de génotoxicité in vitro telles que mentionnées précédemment. Le pétitionnaire devra dans un premier temps identifier les 5 impuretés non identifiées. Dans le cas où l'identification de ces substances s'avère impossible, le pétitionnaire pourra évaluer le mélange des impuretés non identifiées en suivant les lignes directrices publiées par l'Efsa (Genotoxicity assessment of chemical mixtures, Efsa 2018).

En l'absence des données requises pour l'évaluation du risque mentionnées dans les paragraphes conclusions et recommandations ci-dessus, le GT ESPA n'est pas en mesure de se prononcer sur l'innocuité du MMB en vue de son utilisation dans les produits de nettoyage des matériaux destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires pour son inscription sur la liste positive de l'arrêté du 8 septembre 1999.

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.

« Les experts adoptent à l'unanimité des présents les conclusions de l'expertise relative à la demande d'avis relatif à une demande d'inscription du MMB (3-méthoxy-3-méthyl-1-butanol) en tant que constituant de produit de nettoyage dans la liste positive de l'arrêté du 8 septembre 1999.

3.2. Demande d'avis relative à une demande d'augmentation de la dose maximale du sel tétrasodique de l'acide N, N diacétique glutamique (GLDA-Na4) en tant que constituant de produit de nettoyage dans la liste positive de l'arrêté du 8 septembre 1999.

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 17 experts sur 20 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

L'expertise relève du domaine de compétences du groupe de travail pérenne (GT) « Évaluation des substances et procédés soumis à autorisation en alimentation humaine » (GT ESPA), réuni le 17 janvier 2019 et le 21 février 2019, sur la base de rapports d'expertise préparés par les experts du GT ESPA. Suite à cette expertise, une demande de compléments d'information relative à la caractérisation du danger et aux calculs d'exposition a été transmise au pétitionnaire. Ce dernier n'ayant pas donné suite, le dossier de saisine a été clôturé. Ces travaux ont été adoptés par le GT ESPA réuni le 16 juillet 2020.

➤ Discussions relatives aux données physico-chimiques

Le GLDA-Na4 est un agent complexant organique dont le rôle est d'éliminer les dépôts dus à la présence de sels de calcium et de magnésium dans les procédés de lavage. Il est destiné à être incorporé dans des produits de nettoyage, sous forme liquide et solide, dont les usages revendiqués concernent les matériaux et objets en contact avec les denrées alimentaires (vaisselle, équipements, surfaces) avec rinçage en milieu industriel.

Le pétitionnaire indique dans son dossier qu'un certain nombre d'études ont été réalisées afin d'évaluer la stabilité du GLDA-Na4. Il est indiqué que ces études permettent de garantir que :

- Les produits de nettoyage peuvent être conservés dans leur emballage d'origine pendant 3 ans ;
- Le GLDA-Na4 est stable dans le temps ;
- Le GLDA-Na4 est stable en solution aqueuse ;
- Le GLDA-Na4 est stable à la chaleur ;
- Le GLDA-Na4 est stable en milieu oxydant ;
- Le GLDA-Na4 est stable lors du stockage.

Le GT ESPA a demandé au pétitionnaire de fournir les informations relatives à ces études de stabilité.

➤ Discussions relatives aux calculs des expositions

Le pétitionnaire propose de déterminer les niveaux d'exposition au GLDA-Na4 via deux approches : la méthode HERA (Human & Environmental Risk Assessment) et la méthode du pire cas recommandée par l'Anses dans son avis 2013-SA-0147.

Les protocoles de lavage/rinçage mis en place par le pétitionnaire sont clairs et complets. Les choix des ustensiles et des matériaux sont adaptés et reprennent les recommandations du GT ESPA mentionnées dans son avis 2013-SA-0147. Cependant, le GT a demandé au pétitionnaire de :

- Mesurer expérimentalement les quantités de résidus du GLDA-Na4 et des impuretés identifiées par le pétitionnaire (NTA-Na3, formaldéhyde, cyanure, iminodiacétate de sodium, glycolate de sodium, formate de sodium), pour une concentration en GLDA-Na4 de 4 g/L qui

est la dose maximale d'emploi liée à cette demande. Dans son dossier, le pétitionnaire estime la quantité de résidus en GLDA-Na4 à la dose d'emploi de 4 g/L par extrapolation des données à partir d'une régression linéaire dont la linéarité n'est démontrée que jusqu'à des doses d'emploi de 2,5 g/L en GLDA-Na4. Cette approche est jugée comme non recevable par le GT ESPA.

- Fournir des précisions permettant d'expliquer les différences de quantités de résidus mesurées entre 2013 et 2016. En effet, le pétitionnaire indique que les quantités de résidus mesurées en 2016 sont deux fois moins élevées en moyenne que celles mesurées en 2013. Le pétitionnaire explique cette différence en se basant sur le nombre plus important d'échantillons testés en 2016 (160 articles) par rapport à 2013 (30 articles). Le GT aurait souhaité savoir si le protocole ainsi que les machines utilisées étaient identiques en 2013 et 2016 ? Le GT a également demandé au pétitionnaire d'effectuer des tests afin de déterminer si les différences observées concernant les mesures de résidus en 2013 et 2016 sont statistiquement significatives.
- Préciser, pour chacun des 160 articles testés, le nombre de mesures analytiques effectuées, i.e. le nombre d'injections effectuées en HPLC-UV. Au vu de ces données, le pétitionnaire doit déterminer la dispersion liée à la mesure (répétabilité de la mesure).
- Donner des précisions expérimentales relatives à l'obtention des mesures de résidus se situant au-delà de la gamme de linéarité (dont le point le plus élevé est 6,0 µg/mL) et en dessous de la limite de quantification (0,14 µg/mL) du GLDA-Na4 (voir l'annexe 1 de l'annexe 2 du dossier du pétitionnaire).
- Déterminer, pour chacun des matériaux testés (tasse en céramique, fourchette en plastique, verre à vin, fourchette en acier inoxydable), la dispersion relative aux mesures de résidus en GLDA-Na4 (la dispersion des résultats obtenus à partir de 10 articles identiques) à chacune des doses testées.

Aucun niveau d'exposition théorique (NET) n'est proposé dans le dossier pour les impuretés référencées par le pétitionnaire. Le GT a demandé au pétitionnaire de déterminer ces niveaux d'impuretés en se basant sur deux approches possibles :

- Mesurer expérimentalement les résidus à la dose d'emploi de 4 g/L en GLDA-Na4 afin d'en déduire un NET pour chacune des impuretés ;
 - Estimer le NET des impuretés par un scénario « pire des cas » en utilisant les teneurs maximales en impuretés rapportées dans les spécifications.
 - Il a également été demandé au pétitionnaire de préciser la méthodologie ayant permis de fixer les teneurs maximales pour le NTA-Na3 ainsi que pour les autres impuretés au sein des spécifications.
- Discussions relatives aux données toxicologiques

Le pétitionnaire a listé dans son dossier les études toxicologiques fournies dans les dossiers précédents (saisines n°2010-SA-0115 et n°2011-SA-0075). Les études de toxicité ont toutes été effectuées conformément aux principes des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) et aux lignes directrices (OCDE, Directive Européenne n°67-548, US EPA) en vigueur au moment de leur réalisation. Ces études ont été expertisées par l'Anses qui les a jugées acceptables, de même que l'argumentaire avancé par le pétitionnaire concernant les propriétés de chélation du GLDA-NA4 (saisines n°2010-SA-0115, n°2011-SA-0075 et n°2013-SA-0147).

Le pétitionnaire ne fournit pas de données permettant d'apprécier le potentiel de bioaccumulation du GLDA-Na4 chez l'Homme. Cependant, d'après ses propriétés physico-chimiques, le coefficient de partage octanol/eau est négatif ($\text{Log Kow} < 0$). Le GLDA-NA4 a donc un très faible potentiel de bioaccumulation. De plus, d'après l'Annexe IX du règlement REACH (Regulation (EC) No. 1907/2006) concernant les informations devant être fournies pour toutes les substances fabriquées ou importées en quantités égales ou supérieures à 100 tonnes par an (le GLDA-NA4 ayant un tonnage annuel compris entre 10 000 et 100 000), des essais de bioaccumulation ne sont pas requis pour les substances présentant un $\text{Log Kow} \leq 3$. Egalement, des données montrent que, chez le rat, le GLDA-Na4 est faiblement absorbé ($< 5\%$ de la dose orale) et principalement excrété sous forme inchangée dans les fèces, tandis que la faible quantité de GLDA-Na4 absorbée est éliminée sous forme inchangée dans les urines.

Dans son dossier, le pétitionnaire a effectué l'évaluation du risque du GLDA-NA4 en utilisant la VTR de $750 \mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel/jour.

Dans le cas de la méthode HERA avec la concentration en GLDA-Na4 maximale (extrapolée) de $4 \text{ g}/\text{L}$, l'exposition pour les enfants correspond à $18,6 \%$ de la VTR ($750 \mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel/jour). Concernant le scénario du « pire cas » avec la concentration en GLDA-Na4 maximale (extrapolée) de $4 \text{ g}/\text{L}$, l'exposition pour un enfant atteint $40,5 \%$ de la VTR.

Le GT ESPA a également effectué l'évaluation du risque en considérant la VTR de $200 \mu\text{g}/\text{kg}$ de poids corporel/jour élaborée par l'EFSA. Dans ce cas, aux concentrations en GLDA-Na4 de $4 \text{ g}/\text{L}$ dans la solution de lavage, l'exposition pour un enfant atteint $151,95\%$ de la VTR.

le GT ESPA n'est pas en mesure de se prononcer sur l'augmentation de la dose d'emploi du GLDA-Na4 en vue de son utilisation à une concentration maximale de $4 \text{ g}/\text{L}$ dans les produits de nettoyage.

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.

Les experts adoptent à l'unanimité des présents les conclusions de l'expertise relative à la demande d'avis relative à une demande d'augmentation de la dose maximale du sel tétrasodique de l'acide N, N diacétique glutamique (GLDA-Na4) en tant que constituant de produit de nettoyage dans la liste positive de l'arrêté du 8 septembre 1999.

M. Claude ATGIE
Président du GT ESPA 2018-2021