

Groupe de travail Evaluation des substances et procédés soumis à autorisation en alimentation humaine - GT ESPA 2018-2022

**Procès-verbal de la réunion
du 21 juillet 2022**

*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 21 juillet 2022 - Matin :

Monsieur Claude ATGIE (président de séance)

Monsieur Sébastien ANTHERIEU, Monsieur Michel BACCAUNAUD, Monsieur Nicolas CABATON, Madame Marie-Christine CHAGNON, Madame Véronique COMA, Madame Florence LACOSTE, Monsieur Michel LINDER, Monsieur Georges C. LOGNAY, Monsieur Eric MARCHIONI, Madame Anne PLATEL, Monsieur Philippe SAILLARD, Monsieur Patrick SAUVEGRAIN

Étaient absents ou excusés :

Madame Elmira ARAB TEHRANY, Monsieur Jalloul BOUJILA, Monsieur Ronan CARIOU, Monsieur Dany CHEVALIER, Monsieur Franck CLEYMAND, Monsieur Didier MONTET, Monsieur 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 :

1. Saisine 2021-SA-0165. Demande d'avis relatif à une demande d'autorisation d'emploi du persulfate de sodium en tant que constituant de produit de nettoyage des matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires en vue de son inscription dans l'arrêté du 8 septembre 1999.

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

Le résultat de l'analyse des liens d'intérêts déclarés dans les DPI n'a pas mis en évidence de risque de conflit d'intérêts concernant la saisine 2021-SA-0165.

En complément de cette analyse, le président demande aux membres du GT 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. Point 1.1

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 13 experts sur 20 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

La demande concerne une évaluation du persulfate de sodium en tant que constituant de produit de nettoyage des matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires en vue de son inscription dans l'arrêté du 8 septembre 1999.

Le persulfate de sodium, sous forme de poudre blanche, est produit par la réaction entre le persulfate d'ammonium et l'hydroxyde de sodium. Le persulfate de sodium est un oxydant fort, dont l'usage revendiqué est la destruction des matières organiques colmatant les membranes de filtration utilisées pour clarifier la bière. Le produit de nettoyage commercial contenant le persulfate de sodium est appliqué sur les surfaces après dilution dans l'eau. Ce produit de nettoyage est réservé à un usage professionnel dans les systèmes de filtration de la bière et les étapes de rinçage après application du produit sont obligatoires.

Dans le dossier initial du pétitionnaire, des données étaient manquantes concernant l'identification des impuretés ainsi que leur niveau d'exposition. Suite à la demande formulée par le GT, ces données ont été transmises par le pétitionnaire. Différentes erreurs en lien avec les numéros CAS initialement présentés dans le dossier du pétitionnaire ont été corrigées par le GT ESPA.

La nature des matériaux traités n'est pas précisée par le pétitionnaire. Le GT estime que les matériaux au contact sont de types acier inoxydable, joints de raccords de tuyauterie en élastomères (par exemple nitrile ou autres élastomères), pièces et garniture de pompes dans ces mêmes matériaux élastomères. Il appartient à l'utilisateur de vérifier la compatibilité des matériaux traités avec les produits de nettoyage.

Selon le pétitionnaire, les teneurs en persulfate de sodium dans les eaux de rinçage ainsi que dans la bière issue du lot suivant immédiatement le dernier rinçage, sont très faibles et ne peuvent pas être quantifiées par une approche analytique classique. De plus, le pétitionnaire précise que la bière contient naturellement des teneurs quantifiables en sulfate (le produit de dégradation du persulfate) et du sodium. Dans ce contexte, le pétitionnaire propose une approche théorique pour déterminer les niveaux résiduels de persulfate de sodium dans la bière. Pour déterminer les niveaux de résidus en persulfate de sodium, le pétitionnaire s'est reposé sur des équations théoriques de génie alimentaire ainsi que sur plusieurs hypothèses :

- Le persulfate de sodium n'est pas dégradé ;
- Le persulfate est complètement soluble dans l'eau ;

- Les concentrations en persulfate et la température sont uniformément réparties dans le système de filtration ;
- Le système complet à rincer est considéré comme un réacteur infiniment mélangé (le persulfate est ainsi dilué à chacune des étapes post-nettoyage) ;
- L'efficacité d'élimination des liquides par vidange au CO₂ est estimée à 85 % ce qui sous-entend que 15 % du volume des liquides sont piégés dans le système. Le pétitionnaire indique que 10 % des volumes sont piégés dans les pores membranaires et que les 5 % restant sont adsorbés sous forme de film dans le reste du système (tuyauterie, pompe).

Cette méthodologie est validée par le GT. Néanmoins, les concentrations initiales en persulfate de sodium évoquées par le pétitionnaire dans le système de filtration ne repose sur aucun résultat d'analyse. Dans ce contexte, le GT a calculé les niveaux d'exposition théoriques dans le cas d'un scénario maximaliste, *i.e.* en utilisant la concentration initiale maximale en persulfate de sodium dans le système de filtration. Les niveaux d'exposition ont été déterminés à partir des données de consommation de la bière issues de l'avis Anses saisine n°2003-SA-0359. La consommation de bière au 95ème centile est estimée à 2,4 L par jour. Les données de consommation de bière utilisées par le pétitionnaire pour son calcul de NET ont été comparées avec des données plus récentes issues de l'étude INCA2. Pour la population générale (considérant à la fois les consommateurs et les non-consommateurs de bière), la consommation moyenne de bière est de 24,8 mL/jour et la consommation au 95ème centile est de 142,9 mL/jour. Considérant uniquement la population des consommateurs de bière, la consommation moyenne de bière est de 135,4 mL/jour et la consommation au 95ème centile est de 424,3 mL/jour. Ces données de consommation sont largement inférieures à celles utilisées par le pétitionnaire (960 mL/jour).

Le GT ESPA estime donc que les données de consommation de bière utilisées pour le calcul du NET par le pétitionnaire se basent sur le scénario le plus défavorable, ce qui représente donc une approche très conservatrice pour le calcul d'exposition du consommateur. Cette approche est donc considérée comme acceptable.

Le NET déterminé par le pétitionnaire est de 0,11 µg de persulfate de sodium/personne/jour, calculé sur la base du taux de résidus persistant après les étapes de nettoyage et de rinçage et du 95ème centile de la consommation de bière pour la population la plus exposée.

Le GT a calculé le NET en se basant sur la concentration maximale en persulfate de sodium utilisée au cours de la première étape de nettoyage (voir précédemment). Le niveau d'exposition théorique associé est de 0,18 µg de persulfate de sodium/personne/jour.

Bien que les valeurs calculées soient différentes, le NET reste inférieur à 0,5 µg/personne/jour. Les requis toxicologiques, tels qu'ils sont indiqués dans les lignes directrices, sont donc inchangés.

Le calcul des NET pour les impuretés était incomplet dans le dossier initial du pétitionnaire. Le GT ESPA a déterminé les niveaux de résidus et les NET pour l'ensemble des impuretés.

Conformément aux lignes directrices de l'Anses 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), lorsque le NET est inférieur à 0,5 µg/personne/jour, le pétitionnaire doit démontrer l'absence de potentiel génotoxique. Des données expérimentales ne sont pas requises à condition que des données *in silico* de prédiction liée à la relation structure-activité issues de 2 logiciels (Q)SAR différents soient fournies.

Le pétitionnaire présente dans son dossier les données suivantes :

- Génotoxicité
- Toxicité aiguë par voie orale

- Toxicité chronique par voie orale

Les données de génotoxicité issues de deux modèles QSAR (Derek et Leadscope®) sont discutées. Le persulfate de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$) est en dehors du domaine d'applicabilité de Leadscope® contrairement au persulfate d'ammonium $[(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8]$. Le rapport (Q)SAR fourni par le pétitionnaire ne donne pas d'informations particulières pouvant expliquer cette observation. Le GT s'interroge sur cette différence car les persulfates d'ammonium et de sodium sont des sels de persulfate et la similarité de leur structure chimique (qui leur confère des comportements toxicologiques similaires) est basée sur leur groupement fonctionnel commun, l'anion persulfate $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$. Dans le cas de Leadscope®, une molécule est considérée dans le domaine d'applicabilité du logiciel si sa structure chimique présente au moins une caractéristique structurale et possède au moins 30% de similarité avec une des molécules du jeu d'entraînement. Le modèle Derek indique que la structure du persulfate de sodium ne contient pas de structure d'alerte de génotoxicité, de mutagenèse ou de cancérogenèse. La même conclusion a pu être tirée à partir des données prédites indirectement par Leadscope®. En effet, Leadscope® n'a pas pu faire de prédiction pour le persulfate de sodium car la molécule est hors de son domaine d'applicabilité. En revanche, les données sur le persulfate d'ammonium, un analogue structural présent dans la base de données du modèle, ne mettent pas en évidence d'effet génotoxique et/ou mutagène in vitro. D'autres données de toxicité issues de REACH et du panel d'experts du CIR (Cosmetic Ingredient Review : comité d'experts américains qui évalue la sécurité des ingrédients cosmétiques). D'après l'ensemble de ces données il est possible d'affirmer que le persulfate de sodium n'induit pas d'effet génotoxique et/ou mutagène in vitro et in vivo ni d'effet cancérogène.

Les études subchroniques fournies par le pétitionnaire sont relativement anciennes (1979) et classées 2 dans la cotation de Klimisch (fiabiles avec restrictions).

Des données complémentaires sont disponibles pour d'autres substances de la famille des persulfates. En particulier, une étude de toxicité orale de 28 jours chez le rat avec le persulfate de potassium donne une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 131,5 mg/kg p.c./jour. Si on considère une « approche par similarité structurale », les DSENO pour le persulfate de sodium et le persulfate de potassium sont proches. La DSENO de 91 mg/kg p.c./jour utilisée par le pétitionnaire pour le persulfate de sodium correspond bien à la plus faible DSENO rapportée par l'ECHA.

L'ECHA a rapporté une dose dérivée sans effet [ou Derived No Effect Level (DNEL)] pour la population générale, calculée à partir de la DSENO de 91 mg/kg p.c./jour obtenue pour le persulfate de sodium. Un facteur de sécurité de 100 a été pris en compte pour les différences inter-espèce (facteur de 10) et intra-espèce (facteur de 10). Un facteur supplémentaire de 2 lié à transposition de l'exposition subchronique à chronique a été ajouté.

Il en résulte une DNEL long-terme par voie orale pour la population générale de 0,46 mg/kg p.c./jour.

Cette DNEL long terme est comparée au NET de 0,18 $\mu\text{g}/\text{personne}/\text{jour}$ (0,0025 $\mu\text{g}/\text{kg p.c.}/\text{jour}$ pour un adulte de 70 kg) via le quotient de risque (QR)

$$\text{QR} = \text{NET} / \text{DNEL} = 5,6 \cdot 10^{-6}$$

Le quotient de risque calculé pour le persulfate de sodium est très largement inférieur à 1.

Concernant les NIAS, des normes de potabilité de l'eau ont été fournies par le pétitionnaire. Les résultats montrent que les valeurs des normes de potabilité sont bien supérieures aux concentrations résiduelles pouvant être retrouvées dans la bière et que les quotients de risque calculés sont tous extrêmement faibles ($\ll 1$).

Après examen des données fournies par le pétitionnaire, le GT ESPA n'a pas identifié de préoccupation de risque sanitaire relatif à l'usage du persulfate de sodium en tant que constituant

de produit de nettoyage des matériaux et objets destinés à entrer au contact des denrées alimentaires lorsqu'il est appliqué à sa concentration maximale.

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 les conclusions de l'expertise relative à l'évaluation du persulfate de sodium en tant que constituant de produit de nettoyage des matériaux et objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires en vue de son inscription dans l'arrêté du 8 septembre 1999.

M. Claude ATGIE
Président du GT ESPA 2018-2022