

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 19 avril 2017

AVIS

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

**relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché du produit « Hydrex 4117 »
visant à limiter l'entartrage des modules de filtration membranaire de nanofiltration
« Filmtec » de la série NF 200 ou des membranes d'osmose inverse utilisées pour le
traitement d'eau destinée à la consommation humaine**

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 à 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 publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 15 décembre 2016 par la Direction générale de la santé (DGS) pour la réalisation de l'expertise suivante : « Demande d'autorisation de mise sur le marché du produit « Hydrex 4117 » pour la protection contre l'entartrage des membranes de nanofiltration de type NF 200 ou similaires ou d'osmose inverse utilisées pour le traitement de l'eau destinée à la consommation humaine ».

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

1.1 Contexte réglementaire

L'article R.1321-50-I du code de la santé publique (CSP) précise que : « *les produits et procédés mis sur le marché et destinés au traitement de l'eau destinée à la consommation humaine doivent, dans les conditions normales ou prévisibles de leur emploi, être conformes à des dispositions spécifiques définies par arrêté du ministre chargé de la santé visant à ce que :*

- *ils ne soient pas susceptibles, intrinsèquement ou par l'intermédiaire de leurs résidus, de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé humaine ou d'entraîner une altération de la composition de l'eau définie par référence à des valeurs fixées par cet arrêté ;*
- *ils soient suffisamment efficaces.*

Ces dispositions s'appliquent en tout ou partie, selon les groupes de produits et procédés de traitement et en fonction de leurs usages [...] ».

À ce jour, les dispositions applicables aux produits de protection contre l'entartrage des modules de filtration membranaires sont celles définies dans la circulaire DGS/VS4 n°2000-166 du 28 mars 2000 relative aux produits et procédés de traitement d'eau destinée à la consommation humaine (EDCH).

Dans le cas où une personne morale souhaite mettre sur le marché un produit de traitement ne répondant pas aux dispositions précitées, cette dernière, conformément aux dispositions de l'article R.1321-50-IV du CSP, doit au préalable fournir au ministre chargé de la santé un dossier, pour avis de l'Anses, comportant les informations précisées dans l'arrêté du 17 août 2007 modifié¹. En l'absence d'avis favorable de l'Agence, la mise sur le marché du produit de traitement de l'eau est interdite.

En outre, le Règlement européen 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil, du 18 décembre 2006, concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH) oblige les entreprises qui fabriquent et importent des produits chimiques à évaluer les risques résultant de leur utilisation et à prendre les mesures nécessaires pour gérer tout risque identifié. La charge de la preuve de la sécurité des substances fabriquées ou commercialisées appartient aux déclarants de ces substances.

Ce règlement vise à assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement, ainsi qu'à renforcer la compétitivité du secteur de la chimie et l'innovation.

Les substances fabriquées ou importées dans des quantités d'une tonne ou plus par an doivent être obligatoirement enregistrées dans une base de données centrale gérée par l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA). Faute d'enregistrement, la substance ne peut être ni fabriquée ni mise sur le marché européen.

1.2 Historique du dossier et objet de la présente saisine

L'avis de l'Anses est requis sur les preuves d'innocuité et d'efficacité du produit « Hydrex 4117 », en vue de sa mise sur le marché.

Le 28 février 2011², l'Agence a émis un premier avis défavorable à la demande d'autorisation de mise sur le marché du produit « Hydrex 4117 » en raison de l'absence, d'une part, d'informations importantes concernant les études citées dans la synthèse transmise par le pétitionnaire et, d'autre part, de données bibliographiques sur la toxicité du complexant (substance active). L'Agence a également demandé une mise à jour sur la biodégradabilité, le devenir environnemental et le devenir dans les filières d'assainissement des eaux usées des rejets contenant le produit « Hydrex 4117 ».

Dans son deuxième avis du 30 mai 2013³, au regard des éléments transmis dans le dossier en

¹ Arrêté du 17 août 2007 relatif à la constitution du dossier de demande de mise sur le marché d'un produit ou d'un procédé de traitement d'eau destinée à la consommation humaine, mentionné à l'article R.1321-50-IV du code de la santé publique, modifié par l'arrêté du 4 juin 2009.

² Avis 2010-SA-0087 du 28 février 2011 relatif à la demande d'autorisation de mise sur le marché du produit Hydrex 4117 pour la protection contre l'entartrage des membranes de nanofiltration de type NF 200 ou similaires ou d'osmose inverse utilisées pour le traitement de l'eau destinée à la consommation humaine

³ Avis 2012-SA-0211 du 30 mai 2013 relatif à la demande d'autorisation de mise sur le marché du produit Hydrex 4117 pour la protection contre l'entartrage des membranes de nanofiltration de type NF 200 ou similaires ou d'osmose inverse utilisées pour le traitement de l'eau destinée à la consommation humaine

réponse à l'avis 2010-SA-0087 du 28 février 2011, le CES « Eaux » :

1- estime que les preuves fournies relatives à l'efficacité du produit sont satisfaisantes mais que celles relatives à la toxicité du complexant sont encore insuffisantes

2- émet, en l'état actuel du dossier un sursis à statuer à la demande d'autorisation de mise sur le marché du produit « Hydrex 4117 » en vue de limiter l'entartrage des modules de filtration membranaire de nanofiltration « Filmtec » de la série NF200, ou équivalent ou d'osmose inverse, utilisés pour le traitement d'EDCH, dans l'attente d'éléments complémentaires permettant d'évaluer la toxicité du complexant, à savoir :

- *a minima*, les rapports complets des études de génotoxicité du complexant,
- Idéalement les rapports complets de l'ensemble des études toxicologiques citées dans le rapport du pétitionnaire, accompagnés de leur résumé détaillé et leur analyse.

Dans le cas où certaines études fournies ne sont pas réalisées avec la substance notifiée, une justification de lecture-croisée devra également être transmise.

3- indique que le pétitionnaire peut contacter au besoin l'industriel ayant déposé un dossier d'enregistrement pour le complexant dans le cadre du règlement REACH, afin de pouvoir fournir, dans sa demande d'AMM, les informations disponibles dans le dossier d'enregistrement

4- note que des éléments de réponse relatifs au devenir et à l'impact environnemental du produit « Hydrex 4117 » ont été apportés dans ce nouveau dossier, à l'exception des informations relatives au devenir du produit dans les filières d'assainissement. Le CES « Eaux » renouvelle sa demande et rappelle que les exploitants doivent s'assurer de la gestion des concentrats des modules de filtration membranaire »

En réponse, le pétitionnaire a transmis un nouveau dossier, objet du présent avis.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Eaux » L'Anses a confié l'expertise à plusieurs rapporteurs. Le produit d'expertise a été présenté au CES « Eaux » tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Il a été adopté par le CES « Eaux » réuni le 4 avril 2017.

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 CES « EAUX »

3.1 Rappels sur le produit « Hydrex 4117 »

Le produit « Hydrex 4117 » est une solution aqueuse à base de phosphonates destinée à lutter contre les phénomènes de colmatage et/ou d'entartrage des modules membranaires de nanofiltration « Filmtec » de la série NF 200 ou d'osmose inverse (OI) utilisés pour le traitement d'EDCH, provoqués par des précipitations de sels de calcium et autres alcalino-terreux.

Il est prévu d'injecter ce produit proportionnellement au débit d'eau à traiter, à une dose comprise entre 1 et 1,5 mg/L de produit commercial, à l'aide d'une pompe doseuse. Le

pétitionnaire indique que, selon les caractéristiques du système d'injection et le débit d'eau à traiter, le produit est utilisé pur ou dilué dans de l'eau osmosée.

Ce produit contient un complexant qui a fait l'objet de dépôt d'un dossier d'enregistrement auprès de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA)⁴ dans le cadre du Règlement REACH. Il convient toutefois de noter que ce dossier n'a pas fait l'objet d'une évaluation, ni par l'ECHA (analyse de sa complétude), ni par un État-membre. A ce titre, les conclusions sur les informations qu'il contient relèvent de la seule interprétation du déclarant.

Ce complexant est, par ailleurs, concerné par la norme NF EN 15040⁵, qui spécifie les caractéristiques et exigences requises des acides phosphoniques (et leurs sels) utilisés comme produits « antitartre » pour les modules de filtration membranaire dans le traitement de l'EDCH, ainsi que leurs méthodes d'analyse.

3.2 Rappel de l'évaluation des preuves d'efficacité du produit « Hydrex 4117 »

Concernant l'efficacité du produit « Hydrex 4117 », les éléments transmis par le pétitionnaire dans son précédent dossier avaient été considérés suffisants⁶.

3.3 Rappel sur le devenir dans l'environnement du produit « Hydrex 4117 »

Des éléments de réponse relatifs au devenir et à l'impact environnemental du produit « Hydrex 4117 » avaient été apportés dans le précédent dossier, à l'exception des informations relatives au devenir du produit dans les filières d'assainissement. Aucune nouvelle information n'a été transmise dans le présent dossier sur ce point.

Le CES « Eaux » renouvelle sa demande et rappelle que les exploitants doivent s'assurer de la gestion des concentrats des modules de filtration membranaire.

3.4 Évaluation des preuves d'innocuité du produit « Hydrex 4117 »

3.4.1 Résiduel du produit dans l'eau traitée

Afin de déterminer la quantité de produit qui pourrait éventuellement traverser la membrane, un essai de non perméabilité a été réalisé par un laboratoire habilité⁷ dont les résultats avaient été transmis dans le précédent dossier et qui sont à nouveau présentés par le pétitionnaire dans l'actuel dossier. Ils montrent que le taux de transfert du produit dans l'eau traitée est de 2,7%, ce qui aboutirait, hors accident, à une concentration de 0,065 à 0,097 mg/L de produit commercial soit 0,016 à 0,024 mg/L de la substance active (SA) dans une eau nanofiltrée avec 3 étages successifs de filtration et un taux de traitement de produit commercial de 1 à 1,5 mg/L.

3.4.2 Classification du complexant entrant dans la formulation du produit « Hydrex 4117 »

La SA du produit « Hydrex 4117 » ne possède pas de classification harmonisée, notamment en tant que cancérigène, mutagène ou toxique pour la reproduction (CMR) dans le cadre du

⁴ European CHemical Agency : Agence Européenne des Produits Chimiques

⁵ Norme NF EN 15040 – produits chimiques pour le traitement de l'eau destinée à la consommation humaine- produits antitartres pour membranes – acides phosphoniques et sels (octobre 2006).

⁶ Voir Avis 2012-SA-0211 du 30 mai 2013 précité.

⁷ Arrêté du 18 août 2009 relatif aux conditions d'habilitation des laboratoires en application de l'article R*. 1321-52 du code de la santé publique.

Règlement européen CLP. Néanmoins, dans son dossier d'enregistrement déposé dans le cadre du Règlement REACH, le déclarant principal de la SA propose de la classer pour les dangers suivants :

- Eye Irrit. 2 H319 : Provoque une sévère irritation des yeux,
- Met. Corr. 1 H290 : Peut être corrosif pour les métaux.

Par ailleurs, la substance active fait l'objet de notifications de classification supplémentaires proposées par d'autres déclarants :

- Skin Corr. 1B H314 : Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves,
- Skin Corr. 1A H314 : Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves,
- Eye Dam. 1 H318 : Provoque des lésions oculaires graves.

Ces trois dernières notifications de classifications ne sont pas mentionnées dans le dossier du pétitionnaire. Le dossier technique du pétitionnaire ne mentionne que les notifications de classification pour l'irritation oculaire et la corrosion des métaux. Par ailleurs, la fiche de données de sécurité de « Hydrex 4117 », présente au dossier, ne mentionne que la classification Met. Corr. 1 H290 (corrosif pour les métaux).

3.4.3 Évaluation des preuves de toxicité fournies par le pétitionnaire

Le pétitionnaire a fourni :

- une fiche technique du produit « Hydrex 4117 » datant de novembre 2016 ;
- une fiche de données de sécurité (FDS) du produit « Hydrex 4117 », datée de novembre 2016 ; le CES « Eaux » note que la mention « *en raison d'un manque partiel ou complet de données, la classification est impossible* » est indiquée pour beaucoup d'effets toxiques alors même que la FDS du principal fournisseur de la SA y apporte des éléments ;
- une FDS du fournisseur principal de la SA, datée d'octobre 2015 ;
- un tableau de synthèse mentionnant certaines études de toxicité existantes et renvoyant vers les données sources (données du dossier d'enregistrement non confidentielles et disponibles sur le site internet de l'ECHA, FDS du notifiant REACH, le rapport OCDE/SIDS relatif à la SA) sans aucune interprétation ni synthèse des données sources ;
- les résultats d'un test de mutation génique sur bactéries (test d'Ames) réalisé en avril 2016 par un laboratoire indépendant du pétitionnaire.

Malgré la demande formulée dans le précédent avis, les rapports des essais de toxicité cités dans le dossier ne sont pas fournis.

De plus, aucune information sur une éventuelle prise de contact avec le déclarant principal du complexant, ayant déposé le dossier d'enregistrement, n'a été indiquée.

Par ailleurs, le CES « Eaux » constate que certaines études de toxicité (génétoxicité en particulier) présentes dans le dossier d'enregistrement REACH pour le complexant ne sont pas mentionnées par le pétitionnaire dans son dossier.

3.4.3.1 *Evaluation des preuves de génotoxicité du complexant*

Conformément à la réglementation REACH⁸, pour une substance produite à plus de 1 000 tonnes, les études requises permettant d'évaluer son potentiel génotoxique sont :

- un essai de mutation génique *in vitro* sur cellules bactériennes,

⁸ https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r7a_en.pdf/e4a2a18f-a2bd-4a04-ac6d-0ea425b2567f

- un essai de cytogénicité *in vitro* sur cellules de mammifères ou un test micro-noyaux *in vitro*,
- un essai de mutation génique sur cellules mammifères si les résultats des tests d'Ames et de cytogénicité ou micro-noyaux sont négatifs,
- un test de mutagénicité *in vivo* si un de ces tests *in vitro* cité précédemment est positif.

Le test d'Ames (avril 2016) effectué par un laboratoire indépendant du pétitionnaire, a été réalisé avec la souche TA98 et le mélange TAMIX. Ce test est réputé négatif par le pétitionnaire. Or, les informations suivantes, indispensables pour interpréter ce test, manquent :

- la nature de la substance testée (pureté et comparaison avec celle de la substance commerciale),
- une justification des doses et des souches utilisées,
- la mention d'un respect de bonnes pratiques de laboratoire et/ou des lignes directrices OCDE,
- le résultat des témoins positifs et négatifs,
- la composition du mélange TAMIX et la température de culture.

En outre, la ligne directrice 471 de l'OCDE⁹ précise que l'amino-2 anthracène ne peut être utilisé comme indicateur unique de l'efficacité du mélange S9. Or cette substance a été utilisée. Des précisions sur ce point devraient être également fournies pour expliquer cette divergence.

Un autre essai de mutation génique sur cellules bactériennes est mentionné dans la FDS du fournisseur, dont le résultat est considéré négatif. Aucune autre information n'est donnée.

Un essai de mutation génique sur cellules de mammifères, réalisé conformément aux lignes directrices OCDE 476, avec un niveau de confiance 1, dont le résultat est considéré comme négatif, est mentionné dans le tableau de synthèse avec un lien renvoyant vers le site de internet de l'ECHA pour les détails. Le CES « Eaux » déplore le manque de justification d'une lecture croisée dans le dossier du pétitionnaire.

Le CES « Eaux » rappelle qu'il revient au pétitionnaire d'apporter les preuves de l'innocuité du produit. Par conséquent, le pétitionnaire aurait dû, *a minima*, et comme demandé dans le précédent avis : (i) décrire de façon précise ces différentes études dans le dossier, (ii) présenter leur interprétation, (iii) fournir, quand il est nécessaire, une justification de lecture croisée et ne pas se limiter à un renvoi au site internet de l'ECHA.

3.4.3.2 Évaluation des preuves de toxicité du complexant (en dehors de la génotoxicité).

Le dossier du pétitionnaire mentionne, en renvoyant pour les détails vers le site de internet de l'ECHA ou la FDS du fournisseur de la SA :

- des tests de toxicité aiguë pour la détermination des DL₅₀ orale, respiratoire et cutanée,
- un test d'irritation cutanée,
- un test d'irritation oculaire,
- un test de sensibilisation.

Tous ces tests sont considérés recevables et de niveau de confiance 1.

En outre, est également mentionnée une étude de toxicité pour la reproduction (toxicité pour le développement) chez le rat Wistar dont le niveau de confiance est faible et dont le résultat est considéré négatif (pas d'embryotoxicité, pas de tératogénicité).

⁹http://www.oecd-ilibrary.org/fr/environment/essai-n-471-essai-de-mutation-reverse-sur-des-bacteries_9789264071254-fr

Comme cela a déjà été précisé dans l'avis 2012-SA-0211 du 30 mai 2013, les éléments disponibles sur le site internet de l'ECHA relatifs à ces études ne sont toujours pas suffisamment détaillés (protocole d'essai, composition exacte des produits testés, etc.) pour une interprétation définitive. En outre, il n'est pas certain que le dossier d'enregistrement déposé sur le site internet de l'ECHA prévoit l'utilisation de cette SA pour la production d'EDCH.

3.4.4 Conclusion du CES « Eaux » sur la toxicité du complexant

Concernant l'évaluation du potentiel génotoxique du complexant, les études nécessaires à l'évaluation de la génotoxicité sont :

- un essai de mutation génique *in vitro* sur cellules bactériennes,
- un essai de cytogénicité *in vitro* sur cellules de mammifères ou un test micro-noyaux *in vitro*,
- un essai de mutation génique sur cellules mammifères) si les résultats des tests d'Ames et de cytogénicité ou micro-noyaux sont négatifs.
- un test de mutagénicité *in vivo* si un de ces tests *in vitro* cité précédemment est positif.

Or :

- le compte-rendu relatif au test d'Ames réalisé en 2016 par un laboratoire indépendant ne permet pas son interprétation ;
- les données relatives aux essais de génotoxicité, extraites du dossier d'enregistrement du complexant et disponibles sur le site internet de l'ECHA ne sont pas suffisamment détaillées et ne permettent pas de statuer.

Par conséquent, les données fournies dans le dossier du pétitionnaire ne permettent pas de conclure sur un éventuel potentiel génotoxique du complexant.

Concernant les autres études relatives à la toxicité du complexant, les éléments disponibles sur le site internet de l'ECHA sont également insuffisants et le pétitionnaire n'a apporté aucune information ni interprétation complémentaire.

En conclusion, pour statuer définitivement sur la toxicité de la SA, le CES « Eaux » demande les rapports d'études complets de toxicité (en particulier ceux de génotoxicité), ainsi que leur analyse, leur interprétation et une justification de la lecture croisée quand les études ont été réalisées avec une autre substance.

3.5 Conclusions du CES « Eaux »

Le CES « Eaux » :

1- concernant les preuves d'innocuité du produit « Hydrex 4117 » :

- note que le pétitionnaire n'a pas répondu aux demandes de l'Anses formulées dans son avis du 30 mai 2013. Le pétitionnaire renvoie toujours aux données disponibles sur le site internet de l'ECHA, mais le CES « Eaux » demande que le pétitionnaire fournisse une description détaillée des études mentionnées sur ce site ainsi qu'une analyse, une interprétation et une conclusion pour chacun des essais disponibles ;
- constate que les résultats de la nouvelle étude de génotoxicité (test d'Ames) fournie par le pétitionnaire ne sont pas interprétables en l'état ;
- estime que les éléments de preuves fournis dans le dossier ne permettent toujours pas de conclure sur la toxicité du complexant et donc sur l'innocuité du produit « Hydrex 4117 » et rappelle que les données extraites du dossier d'enregistrement du complexant, disponibles sur le site internet de l'ECHA, ne sont pas suffisamment

- détaillées pour permettre l'évaluation de la toxicité (et en particulier de la génotoxicité) du complexant ;
- attire l'attention sur le fait que la notification de classement de la substance active en tant que « H 319 » (irritant oculaire) n'est pas mentionnée dans la FDS du produit « Hydrex 4117 » et sur la nécessaire interprétation de cette classification dans un contexte de production d'EDCH ;
- 2- demande que la FDS du produit « Hydrex 4117 » soit renseignée de façon cohérente avec la FDS du fournisseur principal du complexant ;
- 3- renouvelle sa demande concernant le devenir du produit « Hydrex 4117 » dans les filières d'assainissement et rappelle que les exploitants doivent s'assurer de la gestion des rejets des concentrats des modules de filtration membranaire ;
- 4- émet en conséquence, et en l'état actuel du dossier, un avis défavorable à la demande d'autorisation de mise sur le marché du produit « Hydrex 4117 » pour la protection contre l'entartrage des membranes de nanofiltration de type NF 200 ou similaires ou d'osmose inverse utilisées pour le traitement de l'eau destinée à la consommation humaine ;
- 5- demande que soient transmis à l'Anses pour l'évaluation du produit « Hydrex 4117 » :
- *a minima* les rapports complets des études de génotoxicité citées au § 3.4.3.1, réalisées en respectant les bonnes pratiques de laboratoire et/ou les lignes directrices OCDE, et idéalement les rapports complets de toutes les études de toxicité citées, ainsi que leur analyse, interprétation et une conclusion sur chacun des essais disponibles ;
 - la FDS du produit « Hydrex 4117 » adéquatement remplie et comportant notamment la notification de classement « irritant oculaire » ;
 - les éléments relatifs au devenir du produit dans les filières d'assainissement.

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 CES « Eaux ».

MOTS-CLES

Produit de traitement – EDCH – Membranes – Innocuité – Séquestrant – REACH
Treatment product – Drinking water – Membrane – Scaling – REACH