

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

relatif à l'emploi d'un agent complexant, le sel tétrasodique de l'acide N-N diacétique glutamique (GLDA-Na₄, CAS n°51981-21-6), en tant que constituant de produits de nettoyage de matériaux et objets destinés à entrer au contact des denrées alimentaires

*** Version pour publication de l'avis du 24 novembre 2011**

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.

1. RAPPEL DE LA SAISINE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 14 mars 2011 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relatif à la demande d'autorisation d'emploi d'un agent complexant, le sel tétrasodique de l'acide N-N diacétique glutamique (GLDA-Na₄, CAS n°51981-21-6) en tant que constituant de produits de nettoyage (poudre ou gel) de matériaux et objets destinés à entrer au contact des denrées alimentaires tels que des ustensiles et équipements présentés comme étant destinés à des fins industrielles, en vue de son inscription sur la liste positive de l'arrêté du 8 septembre 1999 relatif aux procédés et produits utilisés pour le nettoyage des matériaux et objets destinés à entrer au contact des denrées, produits et boissons pour l'alimentation de l'homme et des animaux.

2. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

2.1 Dispositions réglementaires

Les dispositions réglementaires nationales relatives aux produits de nettoyage des matériaux et objets destinés à être mis au contact des denrées alimentaires s'appliquent aux produits destinés à des usages industriels et aux produits dont l'emploi n'est pas suivi d'un rinçage. L'arrêté du 8 septembre 1999 établit, dans son annexe, la liste des constituants autorisés.

Le dossier de demande d'inscription d'un constituant à cette liste positive doit être conforme à l'instruction du 27 août 1986. L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a également émis un avis visant à compléter et préciser les données requises au regard de l'évaluation des risques sanitaires (avis du 2 août 2007).

2.2 Historique du dossier

La DGCCRF a reçu en avril 2008 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.

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 et autres équipements ou surfaces) avec rinçage en milieu industriel.

Le 10 avril 2009, l'Afssa a rendu un avis défavorable sur la base des éléments suivants :

- le potentiel génotoxique ne peut pas être évalué au regard des études fournies par le pétitionnaire ;
- le dossier ne donne pas d'élément pour valider l'exposition maximale proposée ; aucune information n'est donnée notamment sur la concentration maximale dans la solution de lavage ;
- la méthode analytique fournie, bien que permettant l'identification de la présence de GLDA, n'est pas validée pour quantifier le composé ;
- de plus, l'absence d'impuretés et de produits de réaction n'est pas assurée, ni concernant la qualité des matières premières et le procédé de fabrication, ni concernant des réactions se produisant dans la formulation, pendant le stockage ou l'utilisation du produit.

Le pétitionnaire a complété son dossier et a adressé une nouvelle demande d'autorisation d'emploi en avril 2010.

Le 21 septembre 2010, l'Anses a rendu un avis défavorable sur la base des éléments suivants :

- concernant le potentiel génotoxique du GLDA-Na₄, aucune étude ni information complémentaire n'a été soumise ;
- les résultats de l'étude de toxicité pour le développement prénatal chez le lapin (nouvelle étude soumise en 2010) montrent :
 - o une mortalité chez les mères à trois des quatre doses testées ;
 - o un nombre élevé de femelles non gravides comparativement au groupe témoin, dès la plus faible dose ;
 - o des éléments de discussion insuffisants pour lever l'ensemble des doutes soulevés par ces effets sur la fertilité ;
- l'absence de caractérisation complète des impuretés.

Suite à cet avis, le pétitionnaire a transmis en mars 2011 à la DGCCRF et à l'Anses des commentaires et des compléments d'informations. L'Anses a été saisie afin de déterminer si ces éléments sont de nature à modifier les conclusions de son avis du 21 septembre 2010. Cette saisine a été enregistrée sous le numéro 2011-SA-0075.

3. 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 Comité d'experts spécialisés « Matériaux au contact des denrées alimentaires » (CES MCDA), réuni les 3 mai, 28 juin et 20 septembre 2011, sur la base :

- des commentaires et compléments d'informations de mars 2011 ;
- du dossier technique d'avril 2010 ;
- des précédentes évaluations (saisines n°2008-SA-01 63 et 2010-SA-0115) ;
- des lignes directrices de l'Afssa (avis du 2 août 2007) ;
- d'une analyse de l'étude de toxicité pour le développement prénatal chez le lapin, réalisée par la Direction des produits réglementés de l'Anses.

4. ANALYSE ET CONCLUSION DU CES MCDA

Les commentaires et compléments d'informations transmis en mars 2011 par le pétitionnaire ont porté sur les points suivants :

- le potentiel génotoxique du GLDA-Na₄
- l'étude de toxicité pour le développement prénatal chez le lapin
- les impuretés
- l'exposition du consommateur.

4.1 Le potentiel génotoxique du GLDA-Na₄

Les données issues des études expérimentales présentées par le pétitionnaire dans son dossier technique (de 2008 et 2010) sont insuffisantes et ne permettent pas de statuer définitivement sur l'absence de potentiel mutagène/génotoxique du GLDA-Na₄.

Néanmoins, l'argumentaire proposé par le pétitionnaire en mars 2011, basé sur des publications relatives à des agents chélatants (EDTA et NTA), met en exergue la génotoxicité *in vitro* de telles substances par un mécanisme exclusivement lié à la perturbation du pool calcique. Cette perturbation génère une interférence avec certains événements génétiques tels que l'induction d'aberrations chromosomiques. Des substances agissant exclusivement par ce type de mécanisme d'action indirect sont ainsi qualifiées de "faux positifs".

Il apparaît donc plausible que les résultats significatifs observés au cours du test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules CHL (du dossier technique de 2008 et 2010) soient issus de ce même type de mécanisme indirect.

Le CES MCDA considère que l'argumentaire avancé par le pétitionnaire est acceptable au regard des propriétés de chélation du GLDA-Na₄ (très proches de celles de l'EDTA).

4.2 L'étude de toxicité pour le développement prénatal chez le lapin

La ligne directrice de l'OCDE n°414 est conçue pour fournir des informations générales sur les effets de l'exposition prénatale sur l'organisme en développement et sur la femelle gravide, depuis le stade pré-implantatoire jusqu'au jour du sacrifice (un jour avant la mise bas attendue).

Les données issues de l'étude de toxicité pour le développement prénatal chez le lapin présentée par le pétitionnaire dans son dossier technique de 2010 montrent un nombre élevé de femelles non gravides comparativement au groupe témoin, dès la plus faible dose testée.

Le CES MCDA considère que l'argumentaire proposé par le pétitionnaire en mars 2011 ne permet pas de lever les doutes sur un possible effet du GLDA-Na₄ sur l'implantation embryonnaire dès la dose de 30 mg/kg poids corporel/jour chez le lapin.

En conséquence, le CES MCDA retient la dose de 30 mg/kg poids corporel/jour en tant que dose minimale avec effet nocif observé (LOAEL). Cette dose étant la plus faible testée dans cette étude, il n'est pas possible de déterminer une dose sans effet nocif observé (NOAEL).

Afin d'établir une valeur toxicologique de référence (VTR) sur la base de possibles effets sur la reproduction, il est appliqué à ce LOAEL des facteurs d'incertitude de 10 (variabilité inter-espèce), 10 (variabilité intra-espèce), 3 (extrapolation d'un LOAEL vers un NOAEL) et 3 (mauvaise qualité générale de l'étude)¹ conduisant à une valeur de 33,3 µg/kg poids corporel/jour.

Néanmoins, le CES MCDA estime que cette VTR est proposée à titre provisoire et devrait être confirmée sur la base des informations complémentaires suivantes :

- les 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 ;

¹ Le nombre d'animaux gravides par lot est inférieur au nombre minimal recommandé par les lignes directrices de l'OCDE. De plus, le taux de mortalité maternelle est supérieur à 10% dans les 2 derniers lots.

- une nouvelle étude de toxicité sur le développement prénatal chez le lapin, incluant des doses inférieures à 30 mg/kg poids corporel/j.

4.3 Les impuretés

Les éléments complémentaires transmis par le pétitionnaire concernant la caractérisation des impuretés ont été jugés acceptables, pour ce qui concerne les impuretés déjà connues ou prévisibles.

4.4 L'exposition du consommateur

Afin d'estimer l'exposition du consommateur aux résidus de GLDA-Na₄ à la surface de la vaisselle, après rinçage, le pétitionnaire a proposé différentes méthodologies basées sur :

- les résultats d'une étude expérimentale des teneurs en résidus sur de la vaisselle lavée en machine (lave-vaisselle de type industriel) ;
- les lignes directrices de l'HERA (Human & Environmental Risk Assessment), élaborées conjointement par les industriels des détergents et de la chimie ;
- le modèle ConsExpo, élaboré par le RIVM (Institut national de santé publique et de l'environnement, Pays-Bas) pour estimer les expositions des consommateurs à des substances contenues dans des produits de grande consommation.

Dans son analyse, le CES MCDA a retenu la valeur la plus élevée parmi les 3 méthodes de calcul proposées par le pétitionnaire. Cette valeur est calculée à partir de la moyenne des quantités résiduelles de GLDA-Na₄ mesurées dans l'étude fournie pour le pétitionnaire (92 ng/cm²) que l'on multiplie par la surface de vaisselle en contact avec les aliments par individu et par jour. La valeur par défaut usuellement utilisée est de 5400 cm².

Rapportée au poids corporel de l'adulte de 60 kg, l'exposition ainsi estimée est de 8,3 µg/kg poids corporel/jour. Pour l'enfant, sur la base d'un poids corporel de 15 kg, elle est de 33,1 µg/kg poids corporel/jour.

Le CES MCDA constate que les quantités résiduelles ont été mesurées à la surface d'ustensiles de vaisselle de formes simples, le plus souvent planes et faciles à rincer (verres, couteaux en inox, soucoupes en céramique). Certains experts considèrent qu'elles ne sont pas représentatives d'objets présentant des formes plus complexes, pouvant être mal positionnées dans le lave-vaisselle et pour lesquelles le rinçage peut être moins efficace. En conséquence, ces experts estiment que ce scénario d'exposition ne constitue pas un scénario du « pire des cas ».

Par ailleurs, le CES MCDA souligne que les informations présentées dans le rapport d'étude ne permettent pas de déterminer avec certitude la concentration en GLDA-Na₄ utilisée.

4.5 Caractérisation du risque pour le consommateur

Selon le CES MCDA, pour des utilisations industrielles avec rinçage, l'estimation la plus élevée de l'exposition parmi les 3 méthodes de calcul proposées par le pétitionnaire correspond à 25% de la valeur toxicologique de référence provisoire de 33,3 µg/kg poids corporel/j pour les adultes et à 99% pour les enfants.

4.6 Conclusion du CES MCDA

Le CES MCDA n'est pas parvenu à un consensus sur ce dossier, en raison de la faible marge de sécurité entre l'exposition estimée pour les enfants et la valeur toxicologique de référence provisoire.

Certains experts estiment que cette marge est insuffisante compte tenu des autres sources possibles d'exposition au GLDA-Na₄. En effet, selon les informations publiques soumises dans le

cadre de l'enregistrement prévu par le règlement Reach², ce composé serait utilisé dans de nombreux secteurs d'activité et notamment pour des usages dans d'autres produits ménagers domestiques.

D'autres experts considèrent que l'approche suivie dans cette évaluation repose sur des hypothèses conservatrices, compte tenu des facteurs de sécurité appliqués à la plus faible dose testée dans l'étude de développement prénatal chez le lapin.

Une grande partie des experts émet des doutes sur la robustesse de cette évaluation des risques compte tenu des incertitudes tant sur le plan toxicologique que sur celui des estimations de l'exposition.

En conséquence, le CES MCDA estime ne pas être en mesure de se prononcer quant à l'innocuité de l'agent complexant « sel tétrasodique de l'acide N,N diacétique glutamique » (GLDA-Na₄) en tant que constituant de produits de nettoyage de matériaux et objets destinés à entrer au contact des denrées alimentaires.

5. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Au regard de l'argumentaire et des conclusions du CES MCDA, l'Anses constate que le niveau d'incertitude de l'évaluation des risques liés à l'utilisation du GLDA-Na₄ est élevé. Le CES MCDA n'a pas été en mesure de conclure quant à l'innocuité de ce composé dans les conditions d'utilisation décrites, à savoir en tant que constituant de produits de nettoyage de la vaisselle avec rinçage.

En conséquence, dans l'attente d'informations complémentaires de nature à lever ces incertitudes, l'Anses maintient un avis défavorable sur l'emploi d'un agent complexant, le sel tétrasodique de l'acide N-N diacétique glutamique (GLDA-Na₄, CAS n°51981-21-6), en tant que constituant de produits de nettoyage de matériaux et objets destinés à entrer au contact des denrées alimentaires.

L'Anses appuie la demande de données complémentaires formulée par le CES MCDA, à savoir :

- les 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.

Afin de mieux estimer l'exposition du consommateur, l'Anses souhaiterait 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).

Le directeur général

Marc MORTUREUX

² Règlement (CE) n°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), instituant une agence européenne des produits chimiques.

MOTS-CLES

GLDA ; Arrêté du 08 septembre 1999 ; Produits de nettoyage

REFERENCES

- Afssa (2007). Avis du 2 août 2007 relatif à l'évaluation des risques pour l'Homme des constituants des produits de nettoyage des matériaux et objets destinés au contact avec des denrées alimentaires : Recommandations (Saisine n°2007-SA-0 028).
- Afssa (2009). Avis du 10 avril 2009 relatif à une demande d'autorisation d'emploi d'un agent complexant GLDA (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 relatif aux procédés et produits utilisés pour le nettoyage de matériaux et objets destinés à entrer au contact des denrées, produits et boissons pour l'alimentation de l'homme et des animaux (Saisine n°2008-SA-0163).
- Anses (2010). Avis du 21 septembre 2010 relatif à relatif à l'emploi d'un agent complexant, le sel tétrasodique de l'acide N-N diacétique glutamique (GLDA-Na₄, CAS n°51981-21-6), en tant que constituant de produits de nettoyage de matériaux et objets destinés à entrer au contact des denrées alimentaires (Saisine n°2010-SA-0115).
- Arrêté du 8 septembre 1999 relatif aux procédés et produits utilisés pour le nettoyage de matériaux et objets destinés à entrer au contact des denrées, produits et boissons pour l'alimentation de l'homme et des animaux.
- HERA (2005). Human & Environmental Risk Assessment on Ingredients of Household Cleaning Products. Guidance Document Methodology – February 2005, 97 pages.
- Instruction du 27 août 1986 relative aux demandes d'autorisation d'emploi des constituants dans des produits destinés au nettoyage de matériaux pouvant être mis au contact d'aliments.