

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 8 août 2022

AVIS

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

**relatif à une demande d'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**

*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 20 septembre 2021 par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) pour la réalisation de l'expertise suivante : demande d'avis relatif à une demande d'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.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

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 1^{er} 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.

En 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-0081¹).

Dans ce cadre, la présente expertise porte sur 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.

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 groupe de travail pérenne « Évaluation des substances et procédés soumis à autorisation en alimentation humaine » (GT ESPA), réuni le 16 décembre 2021 et le 20 janvier 2022, sur la base de rapports d'expertise préparés par les experts du GT ESPA. Après examen par le GT ESPA, l'Anses a formulé, le 1^{er} février 2022, une demande de compléments d'information auprès du pétitionnaire afin qu'il liste l'ensemble des impuretés (notamment les substances de départ et résidus de synthèse) et produits de dégradation susceptibles d'être présents, qu'il détermine le Niveau d'Exposition Théorique (NET) pour chacun d'entre eux et qu'il fournisse, selon la valeur du NET, les requis toxicologiques tels que mentionnés dans les lignes directrices¹. Le pétitionnaire a fourni le 21 avril 2022 des données supplémentaires qui ont été analysées le 16 juin 2022 par le GT ESPA. Les synthèses et conclusions de l'expertise ont été validées par le GT ESPA le 21 juillet 2022.

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 publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

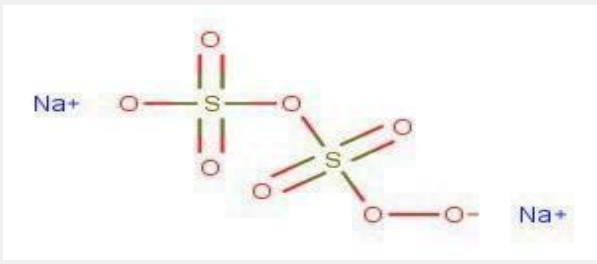
3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ESPA

3.1. Données physico-chimiques du persulfate de sodium et identification des impuretés

Le persulfate de sodium, sous forme de poudre blanche, est produit par la réaction entre le persulfate d'ammonium et l'hydroxyde de sodium. Les données physico-chimiques du persulfate de sodium sont indiquées dans le Tableau 1.

¹ <https://www.anses.fr/fr/system/files/MCDA2011sa0081.pdf>

Tableau 1. Données physico-chimiques du persulfate de sodium.

Structure chimique	
Nom	Peroxodisulfate de disodium
Numéro CE	231-892-1
Nom UICPA	[(Sulfonatoperoxy)sulfonyl]oxydanidededisodium
Numéro CAS	7775-27-1
Formule	Na ₂ S ₂ O ₈
Poids moléculaire	238,1 g/mol
Pureté	99 % au minimum
Solubilité dans l'eau	730 g L ⁻¹ (25 °C) ; 860 g L ⁻¹ (50 °C)
Point de fusion	180 °C
Coefficient de partage octanol/eau	-1 (20 °C)

Suite à la demande de compléments d'information relative à l'identification des NIAS (*non intentionally added substances*) formulée par le GT ESPA, le pétitionnaire a transmis les listes des impuretés et des produits de dégradation (Tableau 2 et Tableau 3).

Tableau 2. Liste des impuretés. (1 ppm = 1mg/kg)

Description de l'impureté	Numéro CAS	Concentration
Sulfate de sodium	7757-82-6	Max 0,95%
Baryum	7440-39-3	0,029 ppm
Calcium	7789-78-8	3,4 ppm
Cuivre	7440-50-8	0,05 ppm
Magnésium	7439-95-4	0,032 ppm
Manganèse	7439-96-5	0,032 ppm
Mercure	7439-97-6	0,006 ppm
Fer	16887-00-6	5 ppm
Chlorures	7803-52-3	0,005 %
Eau	7732-18-5	Max 0,05 %

Tableau 3. Liste des produits de dégradation du persulfate de sodium

Produits de dégradation du persulfate de sodium	Numéro CAS
Sulfate SO ₄ ²⁻	18785-72-3
Ion sodium Na ⁺	82115-62-6

Commentaires du GT ESPA

Différentes erreurs en lien avec les numéros CAS initialement présentés dans le dossier du pétitionnaire ont été corrigées par le GT ESPA.

La majorité des propriétés physico-chimiques sont présentées par le pétitionnaire. La solubilité du persulfate de sodium est élevée. Ce point est important car il sert de prérequis au calcul théorique de la teneur en résidus après les étapes de nettoyage.

3.2. Usages et rôle technologique

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 afin d'obtenir une solution contenant 5000 ppm (5 g L^{-1}) de persulfate de sodium. 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.

Commentaires du GT ESPA

La nature des matériaux traités n'est pas précisée par le pétitionnaire. Le GT ESPA estime que les matériaux au contact sont de type 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.

3.3. Déterminations des niveaux d'exposition théorique (NET)

3.3.1. Détermination des niveaux d'exposition pour le persulfate de sodium

- **Calcul des niveaux de résidus en persulfate de sodium**

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. Différents paramètres tels que le volume du système de filtration, le débit ou encore la durée d'un cycle de filtration ont été utilisés dans le modèle théorique de calcul des résidus.

Le volume de bière produite varie de 4000 à 8000 hL selon la durée du cycle de filtration (10 à 20 h). La bière est vidangée du système de filtration par l'injection de CO_2 . Les étapes de nettoyage reposent sur l'injection d'une solution de NaOH à 2 % pendant 5 min à 35 °C puis d'une solution contenant du persulfate de sodium à 5000 ppm (5 g L^{-1}) et du NaOH (2 %) pendant 1 h à 70 °C . Sur la base de son expérience, le pétitionnaire indique que la concentration en persulfate de sodium à la fin de cette étape est de 2500 ppm ($2,5 \text{ g L}^{-1}$). Cette valeur n'est pas justifiée par le pétitionnaire (voir commentaire du GT ESPA ci-dessous).

Pour les étapes suivantes de post-nettoyage, le système de filtration est rempli successivement d'eau froide, d'acide et d'eau désaérée. Du CO₂ est utilisé pour vidanger le système entre chaque étape.

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 de 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).

Le pétitionnaire propose des calculs de dilution à chacune des étapes de post-nettoyage. Au cours de la dernière étape de post-nettoyage, de l'eau désaérée est injectée dans le système afin de retirer l'oxygène. A la fin de cette opération, la concentration en résidu de persulfate de sodium calculée par le pétitionnaire est de 0,044 ppm (0,044 mg L⁻¹). Enfin, après vidange de cette solution par le CO₂, un nouveau cycle de filtration est initié avec l'injection de 4000 hL de bière. Au cours de cette dernière étape, les résidus de persulfate de sodium sont dilués d'un facteur 1000 (le calcul du facteur de dilution considère : le volume total du système de filtration, le volume résiduel de liquide dans le système de filtration après vidange et le volume de bière injecté).

La concentration résiduelle de persulfate de sodium dans la bière est donc égale à 0,044 ppb soit 0,044 µg L⁻¹ de bière.

Commentaires du GT ESPA

Au cours de la première étape de nettoyage, le pétitionnaire indique que le niveau résiduel en persulfate de sodium est de 2500 ppm (2,5 g L⁻¹). Cette hypothèse est apparemment basée sur un contrôle analytique de la teneur en persulfate de sodium après 1 h de circulation à 70 °C dans l'installation. Aucun résultat d'analyse n'est présenté dans le dossier pour soutenir cette hypothèse. Le pétitionnaire aurait dû présenter ces résultats d'analyse. Dans ce contexte, le GT ESPA a calculé les niveaux d'exposition théoriques dans le cas d'un scénario maximaliste, *i.e.* en utilisant la valeur maximale de 5000 ppm (voir sections suivantes).

Les approches méthodologiques ainsi que les calculs proposés par le pétitionnaire pour déterminer les dilutions successives au cours des opérations de rinçage ainsi que les niveaux de résidus en persulfate de sodium dans la bière sont quant à eux recevables et corrects.

• Niveaux de consommation de la bière

Afin de déterminer les niveaux d'exposition théorique (NET) des consommateurs, le pétitionnaire a utilisé la valeur de la consommation journalière à 2,4 L de bière.

Cette évaluation de la consommation de bière est basée sur des données publiées dans un avis de l'Anses de 2004 pour l'évaluation du TEMPO™, un autre constituant de produit de nettoyage utilisé pour le même usage que le persulfate de sodium (saisine n°2003-SA-0359²). Ces données prennent en compte :

- la consommation française des buveurs de bière au 95^{ème} centile de la population la plus exposée (50-59 ans) estimée à 960 mL j⁻¹ ;
- le fait que les consommateurs d'alcool ont tendance à sous-déclarer leur consommation ; ainsi un facteur de 2,5 est appliqué à la consommation de bière.

Sur la base de ces considérations justificatives, la consommation de bière au 95^{ème} centile est estimée à 2,4 L par jour.

Commentaires du GT ESPA

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 j⁻¹ et la consommation au 95^{ème} centile est de 142,9 mL j⁻¹. Considérant uniquement la population des consommateurs de bière, la consommation moyenne de bière est de 135,4 mL j⁻¹ et la consommation au 95^{ème} centile est de 424,3 mL j⁻¹. Ces données de consommation sont largement inférieures à celles utilisées par le pétitionnaire (960 mL j⁻¹).

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 une approche très conservatrice pour le calcul d'exposition du consommateur. Cette approche est donc considérée comme acceptable.

- **Calcul des niveaux d'exposition théorique**

Le NET déterminé par le pétitionnaire est de 0,11 µg de persulfate de sodium/personne/jour (0,044 µg L⁻¹ x 2,4 L j⁻¹), calculé sur la base du niveau de résidus persistant après les étapes de nettoyage et de rinçage et du 95^{ème} centile de la consommation de bière pour la population la plus exposée.

Le GT ESPA a calculé le NET en se basant sur la concentration maximale de 5000 ppm (5 g L⁻¹) en persulfate de sodium utilisée au cours de la première étape de nettoyage (voir précédemment). La nouvelle concentration résiduelle calculée est de 0,078 µg L⁻¹ et 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.

3.3.2. Déterminations des niveaux d'exposition pour les NIAS

Suite à la demande de compléments d'information du GT ESPA, le pétitionnaire a transmis les niveaux de concentration des impuretés et des produits de dégradation.

² <https://www.anses.fr/fr/system/files/MCDA2003sa0359.pdf>

D'après le même modèle de calcul que celui utilisé pour le persulfate de sodium, les niveaux de résidus dans la bière pour les impuretés et les produits de dégradation ont été calculés par le pétitionnaire. A partir de ces niveaux de résidus, les NET pour l'ensemble des NIAS ont été calculés par le GT ESPA et sont rapportés dans le Tableau 4.

Remarques du GT ESPA

Dans son dossier complémentaire, le pétitionnaire a déterminé les niveaux de résidus et de NET pour seulement 3 des NIAS. Le pétitionnaire n'a retenu que le sulfate de sodium, le fer et le mercure car il a considéré que « *les autres valeurs répondent à des valeurs acceptées pour la potabilité de l'eau, donc, non relevant dans le contexte de cette étude* ».

Le GT ESPA a déterminé les niveaux de résidus et les NET pour l'ensemble des NIAS (voir Tableau 4).

3.4. Requis toxicologiques dans le cadre réglementaire de cette saisine

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.

Ces informations proviennent de modélisations (Q)SAR, de la Fiche de Données de Sécurité (FDS) du fournisseur, et des données soumises dans le cadre de l'enregistrement REACH de la substance (disponibles sur le site de l'ECHA).

3.4.1. Données de génotoxicité du persulfate de sodium

3.4.1.1. Données de prédiction *in silico*

Les données de génotoxicité fournies par le pétitionnaire ont été obtenues selon une approche prédictive *in silico*. Cette évaluation a été réalisée par un consultant indépendant dont le rapport daté du 29/06/2021 figure en annexe dans le dossier du pétitionnaire.

En accord avec les lignes directrices de l'Anses de 2011 (et d'une façon générale, dans toutes les lignes directrices relatives à l'utilisation de logiciels (Q)SAR, notamment ICH M7 pour l'évaluation des impuretés mutagènes dans les produits pharmaceutiques), deux modèles (Q)SAR complémentaires, l'un basé sur des règles d'expert et l'autre basé sur des statistiques, ont été utilisés. L'utilisation de 2 systèmes différents a pour but d'améliorer la confiance des prédictions.

Deux logiciels (Q)SAR ont été utilisés :

- Derek Nexus® (version 6.1.0),
- Leadscope® Model Applier, Genetic Toxicity Statistical QSAR Models (version 3.0.2).

Tableau 4. Niveaux de résidus et NET pour l'ensemble des NIAS. (NET = niveau d'exposition théorique ; pc = poids corporel ; DNEL = *derived no effect level* ; RfD = dose de référence orale, DJA = dose journalière admissible ; DJT = dose journalière tolérable ; LSS = limite supérieure de sécurité).

Impuretés	Concentration dans le persulfate de sodium (spécifications du fournisseur)	NET calculé par le GT ESPA $\mu\text{g (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$	Limites ou références de qualité dans l'eau*	Valeurs toxicologiques de référence (VTR)	Quotient de risque** (NET/VTR)
Persulfate de sodium	$\geq 99\%$	0,0026	-	DNEL long-terme ^a = $460 \mu\text{g (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$	$5,7 \times 10^{-6}$
Sulfate de sodium	Max 0,95%	$1,4 \times 10^{-5}$	sulfates: 250 mg L^{-1} sodium: 200 mg L^{-1}	Sodium LSS ^b = $2,36 - 3,14 \text{ g j}^{-1}$ = $33 - 44 \text{ mg (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$	$3,2-4,2 \times 10^{-10}$
Baryum	0,029 ppm	$4,2 \times 10^{-11}$	$0,70 \text{ mg L}^{-1}$	DNEL long-terme ^a = $3,7 \text{ mg (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$ RfD ^c = $0,2 \text{ mg (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$	$2,1 \times 10^{-13}$
Calcium	3,4 ppm	$4,9 \times 10^{-9}$	-	LSS (enfants) ^c = 1000 mg j^{-1} = $14,3 \text{ mg (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$ LSS (adultes) ^b = 2500 mg j^{-1} = $35,7 \text{ mg (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$	$1,4 \times 10^{-13}$
Cuivre	0,05 ppm	$7,2 \times 10^{-11}$	1 mg L^{-1}	DNEL long-terme ^a = $41 \mu\text{g (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$ DJT ^d = $0,15 \text{ mg (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$ LSS (adulte) ^b = 5 mg j^{-1} = $0,071 \text{ mg (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$ LSS (enfants) ^c = 5 mg j^{-1} = $0,014 \text{ mg (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$	$1,8 \times 10^{-12}$
Magnesium	0,032 ppm	$4,6 \times 10^{-11}$	-	DNEL long-terme ^a = $3,6 \text{ mg (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$ LSS ^b = 700 mg j^{-1} = $10 \text{ mg (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$	$1,3 \times 10^{-14}$
Manganèse	0,032 ppm	$4,6 \times 10^{-11}$	$50 \mu\text{g L}^{-1}$	DNEL long-terme ^a = $91,4 \mu\text{g (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$ DJA ^e = $55 \mu\text{g (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$ LSS (adultes) ^b = 10 mg j^{-1} = $0,014 \text{ mg (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$ LSS (enfants) ^c = 2 mg j^{-1} = $0,029 \text{ mg (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$	$3,3 \times 10^{-13}$
Mercure inorganique	0,006 ppm	$8,6 \times 10^{-12}$	$1 \mu\text{g L}^{-1}$	DNEL long-terme ^a = $7,39 \mu\text{g (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$ DHT ^c = $4 \mu\text{g (kg pc)}^{-1} \text{semaine}^{-1}$ = $0,57 \mu\text{g (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$	$1,5 \times 10^{-10}$
Fer	5 ppm	$6,9 \times 10^{-9}$	fer total = $200 \mu\text{g mL}^{-1}$	LSS (adultes) ^b = 28 mg j^{-1} = $0,4 \text{ mg (kg pc)}^{-1} \text{j}^{-1}$	$1,7 \times 10^{-11}$
Chlorures	0,005%	$4,4 \times 10^{-10}$	chlorures = 250 mg L^{-1}	x	x

* Limites et références de qualité des eaux destinées à la consommation humaine, à l'exclusion des eaux conditionnées (Annexe 1). Arrêté du 11 janvier 2007 relatif aux limites et références de qualité des eaux brutes et des eaux destinées à la consommation humaine mentionnées aux articles R. 1321-2, R. 1321-3, R. 1321-7 et R. 1321-38 du code de la santé publique. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000465574>

** Les quotients de danger ont été calculé à partir des VTR les plus faibles pour chacune des substances.

^a ECHA ; ^b Anses EAT2 ; ^c Anses EATi ; ^d EFSA 2018 ; ^e Anses 2018

Résultats de la prédiction faite par Derek®

La prédiction de Derek Nexus® indique que la structure du persulfate de sodium ne correspond à aucune alerte de mutagenèse *in vivo* et *in vitro* sur bactéries (*S. Typhimurium* et *E. coli*), à aucune alerte d'aberrations chromosomiques *in vitro* et *in vivo* ni à aucune alerte de cancérogenèse, dans l'ensemble de sa base de données.

Résultats de la prédiction faite par Leadscope®

Aucune prédiction (Q)SAR n'a pu être faite par Leadscope® pour le persulfate de sodium car la molécule est en dehors de son domaine d'applicabilité.

Après examen de la base de données du logiciel, le persulfate d'ammonium est listé comme analogue structural, partageant 90 % de similitude avec le persulfate de sodium.

Le persulfate d'ammonium est rapporté comme étant négatif dans le test d'Ames sur *Salmonella Typhimurium* (TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537) et sur *E. coli* (WP2 et WP2uvrA) en présence et en absence d'activation métabolique. Il est également négatif dans le test d'aberrations chromosomiques sur cellules de hamster chinois.

De par sa similarité structurale avec le persulfate d'ammonium, le persulfate de sodium est donc considéré comme ne présentant pas de potentiel génotoxique et mutagène *in vitro*.

Commentaires du GT ESPA

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 ESPA 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 $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$.

D'une façon générale, le domaine d'applicabilité d'un logiciel (Q)SAR est l'espace chimique défini par les molécules du jeu d'entraînement du modèle (c'est-à-dire par les molécules préalablement testées lors de la construction du modèle). Il est donc lié à la diversité structurale des molécules du modèle et représente le domaine de validité au sein duquel les prédictions réalisées peuvent être considérées comme fiables. Si une molécule est en dehors du domaine d'applicabilité c'est donc qu'elle n'est pas suffisamment similaire aux molécules du jeu d'entraînement et que le logiciel ne peut pas faire de prédictions, mais cela ne signifie pas qu'elle ne présente pas de toxicité.

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.

Néanmoins, cela ne remet pas en question la pertinence des données présentées par le pétitionnaire avec le persulfate d'ammonium car le recours, appuyé par un jugement d'expert, à des analogues structuraux pour des molécules en dehors des domaines d'applicabilité des logiciels (Q)SAR utilisés est possible, y compris dans un cadre réglementaire (Amberg *et al.* 2016³ et 2019⁴ ; Powley 2015⁵).

³ Amberg *et al.* Principles and procedures for implementation of ICH M7 recommended (Q)SAR analyses. Regul Toxicol Pharmacol. 77 (2016) 13-24.

⁴ Amberg *et al.* Principles and procedures for handling out-of-domain and indeterminate results as part of ICH M7 recommended (Q)SAR analyses. Regul Toxicol Pharmacol. 102 (2019) 53-64.

⁵ Powley MW. (Q)SAR assessments of potentially mutagenic impurities: A regulatory perspective on the utility of expert knowledge and data submission. Regul Toxicol Pharmacol. 71 (2015) 295-300.

3.4.1.2. Données expérimentales disponibles dans la littérature

En complément de l'approche prédictive *in silico*, le pétitionnaire a également recherché les données de génotoxicité expérimentales du persulfate de sodium disponibles dans la littérature, notamment dans le cadre d'une évaluation et d'une utilisation réglementaire de la substance (produits chimiques, cosmétiques et biocides).

Données REACH

Des données expérimentales de génotoxicité sont disponibles sur le site de l'ECHA dans le cadre de l'enregistrement REACH du persulfate de sodium (ECHA, 2021).

- Données de génotoxicité *in vitro* :
 - Test de mutations géniques sur bactéries *Salmonella* Typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538 (test d'Ames) réalisé en 1990 selon la ligne directrice 84-1 de la FIFRA (loi fédérale américaine sur les insecticides, fongicides et rodenticides) et aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL), avec et sans activation métabolique.
 - Test de mutations géniques sur bactéries *Escherichia coli* WP2 uvrA (test d'Ames) réalisé en 2017 selon la ligne directrice 471 de l'OCDE, à la directive 84/449/EEC, B.13/14 et aux BPL, avec et sans activation métabolique.
 - Test *in vitro* de synthèse non programmée d'ADN (test UDS) sur hépatocytes primaires de rats réalisé en 1990 selon la ligne directrice OPP 84-2 de l'EPA et aux BPL.
- Données de génotoxicité *in vivo* :
 - Test *in vivo* du micronoyau sur cellules de moelle osseuse de souris ICR mâles et femelles traitées par voie intrapéritonéale au persulfate de sodium, réalisé en 1990 selon la ligne directrice 474 de l'OCDE et aux BPL.
 - Test *in vivo* de synthèse non programmée d'ADN (test UDS) sur des hépatocytes de rats Fischer 344 traités par voie orale au persulfate de sodium, réalisé en 1991 conformément aux BPL.

Toutes les études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* rapportent des résultats négatifs.

Examen des ingrédients cosmétiques

Le panel d'experts du CIR⁶ (*Cosmetic Ingredient Review* : comité d'experts américains qui évalue la sécurité des ingrédients cosmétiques) a évalué la toxicité des persulfates (ammonium, potassium, sodium) utilisés comme agents oxydants dans les produits cosmétiques (colorants et les éclaircissants capillaires).

Dans le rapport final du CIR, des données de mutagenèse et de génotoxicité sont présentées pour le persulfate d'ammonium (CIR, 2001). Trois tests de mutations géniques sur bactéries *S. Typhimurium* ainsi qu'un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur fibroblastes de

⁶ Le CIR a été créé en 1976 par CTFA (Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association), devenue aujourd'hui PCPC (Personal Care Products Council), avec le soutien de la FDA (U.S. Food & Drug Administration) et de la CFA (Consumer Federation of America). <http://www.cir-safety.org/>

hamsters chinois ont été réalisés. Les résultats n'ont révélé aucun potentiel mutagène/génotoxique du persulfate d'ammonium.

Commentaires du GT ESPA

L'évaluation *in silico* de la génotoxicité du persulfate de sodium a été réalisée à l'aide de deux logiciels (Q)SAR complémentaires, l'un fondé sur une approche statistique (Leadscope®), l'autre sur un jugement d'expert (Derek Nexus®). Ces deux modèles sont validés selon les recommandations de l'OCDE. Derek Nexus® 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*.

Par ailleurs, des données de génotoxicité expérimentales sont disponibles sur le site de l'ECHA dans le cadre de l'enregistrement REACH du persulfate de sodium. Ces données, bien que relativement anciennes pour la quasi-totalité d'entre elles, complètent les données de prédiction *in silico* et permettent de confirmer l'absence de potentiel mutagène et/ou génotoxique *in vitro* et *in vivo* du persulfate de sodium.

En conclusion, sur la base des prédictions (Q)SAR et des données expérimentales présentées dans le dossier d'enregistrement REACH et le rapport du CIR, Le GT ESPA estime que le persulfate de sodium n'induit pas d'effet génotoxique et/ou mutagène *in vitro* et *in vivo* ni d'effet cancérogène.

3.4.2. Autres données toxicologiques pour le persulfate de sodium

Les données de toxicologie fournies par le pétitionnaire proviennent de la Fiche de Données de Sécurité (FDS) du fournisseur et des données soumises dans le cadre de l'enregistrement REACH de la substance et disponibles sur le site de l'ECHA.

3.4.2.1. Toxicité aiguë par voie orale

Le persulfate de sodium est classé comme nocif en cas d'ingestion, classé en toxicité aiguë de catégorie 4 avec une dose létale à 50 % (DL₅₀) chez le rat (femelle) de 920 mg (kg pc)⁻¹.

3.4.2.2. Toxicité chronique par voie orale

Une étude subchronique de toxicité orale à doses répétées a été réalisée chez des rats (ligne directrice OCDE 408) exposés oralement pendant 90 jours à 0, 300, 1000 ou 3000 mg de persulfate de sodium/kg d'aliment. Tous les animaux ont survécu durant cette étude. Le site de l'ECHA (2021) rapporte, sans plus de détails, que l'intestin a été identifié comme organe cible (modifications observées par examen microscopique) pour les rats exposés à 3000 mg de persulfate de sodium / kg d'aliment. A cette dose, il a aussi été relevé des différences significatives du poids corporel et de la consommation alimentaire des rats, qui sont considérées comme des effets systémiques secondaires. A partir de ces données, une dose minimale entraînant un effet nocif observé (LOAEL) de 200 mg (kg pc)⁻¹ j⁻¹ (3000 mg/kg

d'aliment) et une dose maximale sans effet nocif observé (NOAEL) de 91 mg (kg pc)⁻¹ j⁻¹ (1000 mg/kg d'aliment) ont été rapportées.

Commentaires du GT ESPA

Les études subchroniques 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 NOAEL de 131,5 mg (kg pc)⁻¹ j⁻¹. Si on considère une « approche par similarité structurale », les NOAEL pour le persulfate de sodium et le persulfate de potassium sont proches.

La NOAEL de 91 mg (kg pc)⁻¹ j⁻¹ utilisée par le pétitionnaire pour le persulfate de sodium correspond bien à la plus faible NOAEL rapportée par l'ECHA.

3.5. Caractérisation du risque du persulfate de sodium et des NIAS

Le site de l'ECHA (2021) a rapporté une dose dérivée sans effet [ou Derived No Effect Level (DNEL)] pour la population générale, calculée à partir de la NOAEL de 91 mg (kg pc)⁻¹ j⁻¹ 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 pc)⁻¹ j⁻¹ [91 mg (kg pc)⁻¹ j⁻¹ / (100 x 2)].

Cette DNEL long terme est comparée au NET de 0,18 µg/personne/jour (0,0026 µg (kg pc)⁻¹ j⁻¹ pour un adulte de 70 kg) à partir du quotient de risque (QR)

$$QR = NET / DNEL = 5,7 \cdot 10^{-6}$$

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

Concernant les NIAS, des limites et des références de qualité dans l'eau destinée à la consommation humaine (EDCH) ont été fournies par le pétitionnaire. Le GT ESPA a complété ces données avec des points de repère toxicologique collectés sur le site de l'ECHA, de l'INERIS et de l'Anses. Ces données sont rapportées dans le Tableau 4. Le GT ESPA précise que les limites et références de qualité dans l'EDCH ne sont pas systématiquement élaborées à partir de points de repère toxicologique, certaines de ces limites étant fixées à partir de modifications organoleptiques des EDCH ou par rapport à des limites analytiques. Nonobstant cette remarque, le GT ESPA a basé son évaluation du risque sur le calcul des quotients de risque.

Dans le cas des chlorures, pour lesquels aucun point de repère toxicologique n'est disponible, le GT ESPA a comparé les concentrations résiduelles calculées à la référence de qualité dans l'EDCH. En effet, l'Anses dans son avis du 2 décembre 2003⁷ relatif à la fixation de critères de qualité des eaux minérales naturelles et des eaux de source embouteillées permettant une consommation sans risque sanitaire pour les nourrissons et les enfants en bas âge, précise qu' « en l'absence de pathologie rénale, l'incidence des chlorures n'est pas importante chez

⁷ <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Fi-ChloruresAvril05.pdf>

le nourrisson ; aussi, il n'est pas proposé de fixer de valeur plus stricte que la référence de qualité prévue dans la réglementation des eaux destinées à la consommation humaine soit 250 mg/L, aucune valeur guide n'étant fixée par l'OMS».

La même approche a été considérée dans le cas des sulfates, le GT ESPA a comparé les concentrations résiduelles calculées à la référence de qualité dans l'EDCH. Dans l'avis de l'Anses datant du 2 décembre 2003⁸, il est indiqué que « *L'OMS dans la nouvelle version de ses recommandations (OMS, 2004) précise que les données existantes ne permettent pas d'identifier une teneur en sulfates dans l'eau susceptible d'entraîner des effets nocifs. Quelques études suggèrent un effet laxatif à des concentrations de 1000 à 1200 mg/L, mais sans augmentation de la fréquence des diarrhées, de la déshydratation ou de la perte de poids* ». Il est également indiqué dans le même avis que « *l'apport en sulfates par l'eau ne doit pas être supérieur à celui du lait maternel qui sert de référence. (...). La teneur en sulfates dans le lait maternel se situe en moyenne à 140 mg/L et pour le lait de vache, elle peut varier entre 250 et 360 mg/L. (...) Dans ces conditions, le Comité d'experts spécialisés propose de retenir le taux maximum de 140 mg/L de sulfates pour les eaux embouteillées servant à reconstituer le lait maternisé* ».

Les résultats du Tableau 4 montrent que les valeurs des limites et références de qualité dans l'EDCH sont bien supérieures aux concentrations résiduelles pouvant être retrouvées dans la bière et que les quotients de risque calculés sont tous extrêmement faibles (<< 1).

3.6. Conclusion du GT ESPA

Après examen des données fournies par le pétitionnaire, le GT ESPA n'a pas identifié de préoccupation sanitaire relative 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 une concentration maximale de 5 000 mg L⁻¹. Le GT souligne que l'absence de préoccupation sanitaire a été démontrée pour un usage professionnel du persulfate de sodium en tant que constituant des produits de nettoyage appliqués dans les systèmes de filtration de la bière et pour lesquels une étape de rinçage est obligatoire après application.

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 relatives à l'absence de préoccupation sanitaire concernant l'usage professionnel du persulfate de sodium en tant que constituant des produits de nettoyage appliqués dans les systèmes de filtration de la bière et pour lesquels une étape de rinçage est obligatoire après application.

Les conclusions du présent avis se limitent à l'évaluation du risque des consommateurs exposés par voie orale aux résidus de persulfate de sodium présents à la surface de matériaux au contact des aliments. Dans son avis relatif à l'analyse des options de gestion réglementaires (RMOA) des persulfates de potassium, d'ammonium et de sodium publié en 2019, l'Anses souligne l'existence d'effets néfastes pour la santé liés aux propriétés de sensibilisation respiratoire et cutanée des persulfates, mis notamment en évidence pour les

⁸ <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Fi-SulfateAvril05.pdf>

professionnels de la coiffure en lien avec l'utilisation de produits de coloration ou de traitement des cheveux contenant des persulfates⁹. L'Anses rappelle donc la nécessité de veiller à une protection adéquate des travailleurs mettant en œuvre ces produits afin d'éviter ou de limiter leur exposition.

Dr Roger Genet

⁹ <https://www.anses.fr/fr/system/files/REACH2019SA0011.pdf>

MOTS-CLÉS

Persulfate de sodium ; produit de nettoyage ; MCDA.

Sodium persulfate; cleaning product; FCM.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2022). Avis relatif à une demande d'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 (Saisine 2021-SA-0165). Maisons-Alfort : Anses, 15 p.