

Le directeur général

EXTRAIT de l'AVIS du 27 octobre 2020 de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

**relatif à une demande d'autorisation d'emploi du diméthylthiocarbamate de sodium,
en tant qu'auxiliaire technologique, en sucrerie**

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.

Le présent document est un extrait de l'avis du 27 octobre 2020, après suppression des parties portant sur des informations identifiées comme étant couvertes par le secret des affaires.

L'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a été saisie le 15 juillet 2019 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) d'une demande d'avis relatif à l'autorisation d'emploi du diméthylthiocarbamate de sodium, en tant qu'auxiliaire technologique, en sucrerie.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

En application du décret du 10 mai 2011¹ fixant les conditions d'autorisation et d'utilisation des auxiliaires technologiques pouvant être employés dans la fabrication des denrées destinées à l'alimentation humaine, l'Anses est saisie par la DGCCRF et dispose de quatre mois à compter de la réception du dossier pour donner un avis. Dans le cas d'espèce, et comme il est précisé au paragraphe 2 ci-après, le délai réglementaire de quatre mois a été prolongé du fait d'une demande de compléments d'informations (DCI).

Les N-diméthylthiocarbamate de sodium et de potassium sont actuellement inscrits comme auxiliaires technologiques à l'annexe IB de l'arrêté du 19 octobre 2006, consolidé². Les auxiliaires technologiques cités en annexe IB sont autorisés sous réserve du dépôt du dossier nécessaire à leur évaluation. Les N-diméthylthiocarbamates entrent dans la catégorie des agents de décontamination des végétaux autorisés

¹ Décret n° 2011-509 du 10 mai 2011 fixant les conditions d'autorisation et d'utilisation des auxiliaires technologiques pouvant être employés dans la fabrication des denrées destinées à l'alimentation humaine. JO RF 12 mai 2011.

² Arrêté du 19 octobre 2006 relatif à l'emploi d'auxiliaires technologiques dans la fabrication de certaines denrées alimentaires. Version consolidée.

pour la production de sucre (mi-)blanc cristallisé, associé à une condition d'emploi ≤ 25 grammes/tonne (g/t) de betteraves (dose exprimée en substance active), avec addition possible de 1,8,3,6-di-endométhylène, 1,3,6,8-tétraazo-tricyclododécane, éthylène-diamine, cyano-dithio-imidocarbonate de sodium, sulfites et carbonate de sodium.

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 des compétences du groupe de travail « Evaluation des substances et procédés soumis à autorisation en alimentation humaine (GT ESPA) et du Comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques biologiques dans les aliments » (CES BIORISK). L'étape de recevabilité du dossier a identifié un manque d'informations nécessaires pour mener à bien son évaluation. Une première demande de compléments d'information (DCI) a donc été envoyée à la DGCCRF le 06 août 2019. Des éléments de réponse ont été reçus par l'Anses le 08 novembre 2019.

Les travaux initiaux ont été présentés au GT ESPA, tant sur les aspects technologiques que scientifiques, le 14 novembre 2019. Après examen de la demande initiale, il s'est avéré que certaines informations nécessaires à l'évaluation de l'autorisation d'emploi de ce désinfectant dans la fabrication de sucre manquaient dans le dossier initial.

Une seconde DCI précisant des questions d'ordre technologiques, toxicologiques, analytiques et microbiologiques a été envoyée le 30 décembre 2019 à la DGCCRF. Des éléments de réponse ont été reçus par l'Anses le 15 avril 2020.

Les éléments de réponse d'ordre technologiques, toxicologiques et analytiques ont été présentés au GT ESPA le 14 mai 2020 et le 17 septembre 2020. Les conclusions finales du GT ESPA ont été validées le 17 septembre 2020.

Le CES BIORISK a assuré l'évaluation des aspects relatifs à l'efficacité antimicrobienne de l'auxiliaire technologique. Les travaux d'expertise ont été discutés le 17 juin 2020 sur la base d'un rapport initial rédigé par deux rapporteurs, la synthèse et les conclusions ont été adoptées le 07 juillet 2020.

Le présent avis prend en compte les données disponibles dans le dossier de demande initial concernant le N-diméthylthiocarbamate de sodium (SDDC), ainsi que les éléments de réponse reçus à la suite de deux demandes d'informations complémentaires.

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 GT ESPA ET DU CES BIORISK

3.1. Concernant les aspects chimiques et technologiques

Le N-diméthylthiocarbamate de sodium (N° CAS 128-04-1, N° CE 204-876-7) a une masse molaire de 143,2 g/mol et une formule $(\text{CH}_3)_2\text{NCSSNa}$. Le SDDC est classé en catégorie 1 (en milieu aquatique) selon

le règlement (CE) N° 1272/2008 (H400, H410)³. La formulation commerciale de l'auxiliaire technologique objet de la présente demande se présente en solution aqueuse (38-42 % SDDC m/v), avec une densité relative de 1,18 g/cm³ (20 °C).

Du point de vue technologique, le dossier de demande revendique le SDDC comme agent antimicrobien permettant de contrôler la présence des microorganismes qui réduisent le rendement dans la production de sucre.

La demande d'emploi de l'auxiliaire technologique présente les résultats d'un essai de fabrication de sucre conduit sur la betterave en condition industrielle, avec une analyse des résidus contenus dans différents produits finaux et intermédiaires : sucre (produit fini), sirop de sucre (produit intermédiaire) et pulpe et pellets (coproduits destinés à l'alimentation animale).

Dans la demande initiale, le dossier proposait de retenir la dose d'emploi actuellement autorisée [25 g/par tonne (T) de betteraves], mais lors de l'essai industriel une dose de 53 g de la préparation commerciale par T de matière entrante a été utilisée, ce qui correspond à une dose comprise entre 21,2 et 22,3 g de SDDC, dose légèrement inférieure à celle actuellement autorisée.

La DCI mentionnée plus haut demandait le détail du nombre total prévu d'applications, la quantité totale d'auxiliaire technologique ajouté au cours du procédé et la description des opérations unitaires (OU) au cours desquelles l'auxiliaire technologique serait ajouté. Il était aussi demandé de préciser les mesures mises en place pour maîtriser la concentration de l'auxiliaire technologique au cours de la transformation en continu du sucre.

Dans les éléments de réponse reçus le 15 avril 2020, il est précisé que l'auxiliaire technologique sera ajouté dans diverses OU (les OU concernées ont été précisées mais elles ont été considérées par le pétitionnaire comme étant couvertes par le secret des affaires et ne sont pas publiées dans cet extrait de l'avis). L'auxiliaire technologique n'est pas utilisé en général dans l'atelier d'épuration mais peut l'être occasionnellement dans des procédés qui peuvent rencontrer des problèmes.

Le dossier précise que l'auxiliaire technologique est introduit dans les OU au moyen de pompes doseuses pilotées manuellement afin de garantir un dosage constant en g/T de betteraves. La dose introduite aux points d'application est déterminée en fonction des conditions opérationnelles de l'atelier et ne pourra dépasser en dosage cumulé, avec les autres ateliers, 25 g/T de betteraves pour l'ensemble de l'usine selon les informations fournies dans la DCI.

Par ailleurs, le traitement de la canne à sucre n'est pas revendiqué dans cette demande.

Enfin, concernant les critères de pureté chimique de la formulation commerciale employée de l'auxiliaire technologique, la DCI demandait des précisions comme le prévoit la législation française (ex. en termes de métaux lourds)². La réponse à la DCI précise que l'auxiliaire technologique répond aux critères de pureté généraux fixés dans l'arrêté susmentionné, notamment, pour le plomb (pas plus de 5 mg/kg), pour l'arsenic (pas plus de 1 mg/kg), pour le mercure (pas plus de 1 mg/kg) et pour le cadmium (pas plus de 1 mg/kg).

3.2. Concernant les aspects analytiques

La méthode analytique par réduction puis microextraction sur phase solide (SPME) suivie d'une chromatographie en phase gazeuse (GC) couplée à un spectromètre de masse (MS) a été appliquée pour quantifier les résidus de SDDC dans le sucre final et dans des produits intermédiaires. Cette méthode

³ Règlement (CE) No 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) No 1907/2006.

SPME-GC-MS est accréditée et est adaptée pour mesurer les composés volatils. Elle ne détecte pas directement le diméthylthiocarbamate mais un produit de réduction, le disulfure de carbone (CS₂).

Selon le dossier de demande, la méthode SPME-GC-MS présente une limite de quantification (LOQ) de 0,01 mg CS₂/kg lorsqu'elle est appliquée aux matrices analysées. Toutefois, le GT ESPA observe que l'incertitude analytique renseignée sur les rapports d'analyse pour les produits intermédiaires et les coproduits est de 50% et cette incertitude n'a pas été prise en compte dans les calculs d'exposition présentés dans le dossier de demande initial.

Comme évoqué précédemment, les mesures analytiques ont été conduites sur quatre types de matrices issues de l'essai industriel : les pulpes surpressées, les pellets, le sirop de basse pureté et le sucre final mais elles provenaient d'une seule analyse sans répétition. Les résultats de l'analyse sur un seul échantillon rapportés dans le dossier de demande ont été : pour le sucre final 0,01 mg CS₂/kg (<LOQ), pour les pulpes surpressées 0,23 mg CS₂/kg, pour les pellets 0,38 mg CS₂/kg et pour le sirop de basse pureté 0,099 mg CS₂/kg.

Dans les éléments de réponse reçus le 15 avril 2020, le pétitionnaire informe que le « *contrôle du niveau des résidus dans les pulpes surpressées, les pellets, le sirop de basse pureté et le sucre peut faire partie d'un accord de commercialisation et pourra être répété lors des prochaines campagnes et mis à disposition auprès de la DGCCRF, afin de vérifier que les niveaux annoncés ne sont pas dépassés et restent en accord avec l'autorisation* ».

Le GT ESPA prend acte de cette proposition du pétitionnaire et en informe les gestionnaires de risque pour prise en considération.

3.3. Concernant les aspects toxicologiques

3.3.1. Valeurs toxicologiques

Dans son dossier de demande initial, le pétitionnaire avait proposé une valeur toxicologique de référence (VTR) pour le SDDC dérivée de la dose journalière admissible (DJA) du zirame (0,006 mg zirame/kg poids corporel (p.c.)/jour) qui avait été mentionnée dans un avis de l'Anses de 2014^{4,5}. Le zirame (diméthylthiocarbamate de zinc, N° CAS 137-30-4) est un dithiocarbamate utilisé comme substance active phytopharmaceutique

La VTR de 0,006 mg zirame/kg p.c./jour mentionnée par l'Anses en 2014, reposait sur une étude de cancérogenèse de 2 ans chez le rat dans laquelle la dose sans effet indésirable observé (DSEIO) était de 0,56 mg zirame/kg p.c./jour. Cette dose était la plus faible DSEIO, avec des effets critiques observés au niveau du foie, de l'estomac, de la thyroïde, des muscles et du tissu nerveux. Un facteur de sécurité de 100 a été appliqué à cette DSEIO.

Le GT ESPA observe qu'un rapport de Santé Canada a établi une DJA de 0,007 mg zirame/kg p.c./jour⁶.

Afin d'évaluer le SDDC une approche « read-across » entre le SDDC (N° CAS 128-04-01) et le zirame (N° CAS 137-30-4) a été faite récemment par l'ECHA, qui les a considérés comme analogues⁷. En effet, selon

⁴ Saisine 2013-SA-0138 du 2 avril 2014 : avis relatif à l'actualisation des indicateurs de risque alimentaire liés aux résidus de pesticides.

⁵ https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance_detail&language=EN&selectedID=2017

⁶ Ziram and its associated end-use products for agricultural uses. Final decision. Re-evaluation Decision. RVD2018-39. Santé Canada. 14 décembre 2018.

l'ECHA, ils représentent les deux des sels d'acide dimethyldithiocarbamique (DDC) qui ont des similitudes dans leurs propriétés physicochimiques, leur profil d'écotoxicité, leurs voies métaboliques ainsi que leurs effets systémiques chez les mammifères. L'ECHA a conclu que la similitude du SDDC et du zirame en ce qui concerne leurs propriétés toxicologiques peut être établie en comparant les résultats d'une étude orale subchronique de 13 semaines chez le rat, réalisée avec du SDDC, avec une étude orale subchronique chez le chien et une étude orale chronique chez le rat, réalisées toutes les deux avec le zirame. Les principaux effets causés par les deux substances sont identiques. L'hémolyse s'accompagne d'effets sur la rate, les reins et le foie. Parmi ces effets figurent l'augmentation de la pigmentation des cellules de Kupffer, l'hémossidérose et l'hématopoïèse extramédullaire. Ainsi, l'ECHA a établi un « Derived No Effect Level » (DNEL) par voie orale pour le SDDC de 0,1 mg /kg p.c./jour pour la population générale⁷. Ce DNEL a été dérivé à partir d'une dose sans effet indésirable observé (DSEIO) de 3,6 mg/kg p.c./jour (établie par read-across avec le zirame) à laquelle l'ECHA a appliqué un facteur d'incertitude de 35.

En considérant que l'approche « read-across » publiée par l'ECHA permettait de transposer les résultats toxicologiques du zirame pour le SDDC, le GT ESPA a retenu la DJA actuelle européenne⁵ de 0,006 mg zirame/kg p.c./jour pour dériver une valeur toxicologique indicative (VTi)⁸ du SDDC. Pour ce faire, le GT ESPA a tenu compte, comme l'a fait l'ECHA, des différences entre la masse molaire du zirame (305,8 g/mol) et celle du SDDC (143,21 g/mol) et a exprimé cette VTi en équivalents CS₂ (76,1 g/mol). La VTi ainsi obtenue pour le SDDC est égale à 0,003 mg CS₂/kg p.c./jour, lorsqu'elle est exprimée en équivalent-CS₂.

Le GT ESPA observe que le zirame est en phase de réévaluation au niveau européen et par conséquent, si une nouvelle VTR pour le zirame venait à être établie, la VTi pour le SDDC pourrait être sujette à modification.

En parallèle, le GT ESPA a considéré également l'identification d'une VTi à partir des données toxicologiques disponibles sur le SDDC (sans read-across) dans le site de l'ECHA⁷. L'ECHA identifie une DSEIO de 24,4 mg SDDC/kg p.c./jour mise en évidence dans une étude subchronique de 13 semaines par gavage de SDDC (solution à 41,44%) chez le rat. L'ECHA rapporte, sans plus de détails, que l'étude a identifié la moelle osseuse comme l'organe cible du SDDC avec également des effets sur la rate, les reins et le foie. En outre, des effets moins spécifiques comme l'hypertrophie ou l'hyperplasie de l'estomac, de la vessie, du duodénum et de la thyroïde ont été notés.

En tenant compte de la concentration du SDDC rapportée par l'ECHA dans cette étude (41,44%), le GT ESPA a déduit une DSEIO pour le SDDC (100%) égale à 10 mg SDDC/kg p.c./jour. Le GT ESPA observe toutefois que la description de l'étude de 13 semaines mentionnée sur le site de l'ECHA est parcellaire.

A partir de cette DSEIO et en appliquant un facteur supplémentaire de 2 pour tenir compte de la courte durée de l'étude⁹ (13 semaines seulement) au facteur de sécurité par défaut de 100, le GT ESPA déduit une VTi pour le SDDC égale à 0,05 mg SDDC/kg p.c./jour pour une exposition chronique. Lorsque cette VTi est exprimée en équivalent CS₂, la VTi est équivalente à 0,027 mg CS₂/kg p.c./jour.

Le GT ESPA observe qu'en 2005, l'Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) de l'US-EPA a proposé un Maximum Allowable Dose Level (MADL) de 0,023 mg SDDC par jour pour les effets reprotoxiques (N° CAS 128-04-01)¹⁰. Cette MADL a été identifiée à partir d'une étude de toxicité sur la

⁷ ECHA, 2019: Registration dossier for Sodium dimethyl dithiocarbamate. <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/13669/1>.

⁸ Valeurs toxicologiques de référence. Guide d'élaboration de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Juin 2017.

⁹ Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. EFSA Scientific Committee. EFSA Journal 2012;10(3):2579.

¹⁰ Proposition 65. Maximum Allowable Dose Level (MADL) for reproductive toxicity for sodium dimethyldithiocarbamate for oral exposures. Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). Reproductive and Cancer Hazard Assessment Section. June, 2005.

reproduction conduite chez les lapins. Le GT ESPA note, cependant, que l'ECHA conclu qu'il n'y a pas d'indication d'effets spécifiques sur le développement prénatal ni sur la reproduction pour le SDDC⁷. Par « read-across » avec le zirame, l'ECHA retient des valeurs de DSEIO supérieures à celles de l'OEHHA, de l'ordre de 22,6 mg SDDC/kg p.c./jour pour la toxicité maternelle, de 56,5 mg SDDC/kg p.c./jour pour la toxicité sur la reproduction (la plus forte dose testée), et de 22,6 mg SDDC/kg p.c./jour pour la toxicité sur le fœtus⁷. De même, l'analyse d'études conduites chez le rat avec le SDDC (sans read-across) ont permis à l'ECHA de retenir des DSEIO de l'ordre de 500 mg/kg p.c./jour pour la toxicité fœtale.

En 2009, l'Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances de l'US-EPA a évalué les sels de sodium et potassium DDC en identifiant une Population Adjustment Dose (PAD) orale chronique de 0,002 mg/kg p.c./jour¹¹. Cette PAD a été dérivée à partir d'une DSEIO de 2 mg/kg p.c./jour identifiée dans une étude de 90 jours (13 semaines) chez le rat sur la base d'une diminution du dénombrement des érythrocytes, d'augmentation de la concentration de glucose et d'augmentation de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline chez les femelles, ainsi que d'une atrophie pancréatique exocrine avec fibrose chez les mâles. Un facteur de sécurité de 1000 a été appliqué à la DSEIO, en incluant un facteur supplémentaire de 10 en raison de l'incertitude de données. En effet, l'Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances a noté que les doses de l'étude de 13 semaines utilisée pour dériver la PAD étaient très espacées (50 fois) entre la DSEIO et la LOAEL¹², à savoir 0 ; 0,2 ; 2 et 100 mg/kg p.c./jour. Le GT ESPA considère que la PAD ainsi dérivée ne peut pas être utilisée pour son évaluation.

Les résultats des études de genotoxicité et de mutagenicité menées avec le SDDC mettent en évidence des résultats positifs dans un test d'Ames (avec une augmentation du nombre de revertants dans la souche *S. typhimurium* TA 100 sans activation métabolique), mais des résultats négatifs dans plusieurs tests *in vitro* sur cellules de mammifères (test d'aberration chromosomique, test HPRT) et dans les tests *in vivo* (test du micronoyau chez la souris, test UDS chez le rat). A partir de l'ensemble de ces données, le SDDC a été considéré par l'ECHA comme non-génotoxique⁷.

3.3.2. Calculs d'exposition

Le dossier de demande a identifié la catégorie alimentaire « sucre et dérivés » comme étant la seule concernée par l'utilisation de sucre produit en employant le SDDC. Or, le sucre étant un ingrédient et non pas un additif alimentaire, il peut être ajouté dans de nombreuses denrées manufacturées et, de ce fait, les catégories alimentaires qui seraient concernées par l'ajout du sucre ne peuvent pas toutes être identifiées avec certitude. Afin de palier à ce manque de données, l'arbre de décision proposé dans les lignes directrices élaborées par l'Anses pour la constitution d'un dossier de demande d'autorisation d'auxiliaires technologiques¹³, permet de s'affranchir du choix des catégories alimentaires par l'application de la méthode du budget (AJMT1).

En l'absence de mesures directes et fiables de résidus de diméthylthiocarbamate dans le sucre et en faisant l'hypothèse que la concentration résiduelle est au niveau de la limite de quantification (LOQ) de la méthode analytique appliquée pour mesurer le CS₂ (0,01 mg CS₂/kg de sucre), majoré à 0,015 mg CS₂/kg en raison de l'incertitude de la mesure (50%), la population adulte serait exposée à environ 0,0005 mg CS₂/kg p.c./jour et la population des enfants à environ 0,0016 mg CS₂/kg p.c./jour selon la méthode du budget.

¹¹ Human Health Risk Assessment and Ecological Effects Assessment for the Reregistration Eligibility Decision (RED) of Sodium Dimethyldithiocarbamate and Potassium Dimethyldithiocarbamate. US-EPA. Office of prevention, pesticides, and toxic substances. June 27, 2009.

¹² LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Level (Dose minimale entraînant un effet néfaste observé).

¹³ Note d'appui scientifique et technique de l'Anses relative aux règles de constitution des dossiers de demande d'autorisation d'auxiliaires technologiques et l'acceptation des calculs théoriques en lien avec l'évaluation de l'exposition. 5 octobre 2018.

Dans ces conditions, les expositions calculées représenteraient 16,7 % pour les adultes et 53,3 % pour les enfants de la VTi de 0,003 mg CS₂/kg p.c./jour, établie pour le SDDC à partir de l'approche « read-across » avec le zirame.

Lorsque la VTi de 0,027 mg CS₂/kg p.c./jour établie à partir de données disponibles sur le SDDC (sans read-across) est considérée, ces expositions représenteraient 1,8 % pour les adultes et 5,9 % pour les enfants.

Toutefois, compte tenu des incertitudes évoquées sur la répétabilité des mesures analytiques et par conséquent, des niveaux réels de résidus mesurés dans le sucre final, ainsi que d'une potentielle multi-exposition provenant de l'emploi de dithiocarbamates dans d'autres domaines que l'alimentaire, tels que les adhésifs et les matériaux au contact des aliments, dans les slimicides et dans les produits phytopharmaceutiques, le GT ESPA considère que ces pourcentages (16,7 ou 53,3%) n'apparaissent pas comme suffisamment fiables pour compenser les incertitudes identifiées.

3.4. Concernant les aspects microbiologiques

L'efficacité de l'utilisation du SDDC pour contrôler la prolifération bactérienne est présentée à travers une approche bibliographique (3 références) et à partir de deux essais industriels. Les essais industriels ont été menés pendant des campagnes sucrières, entre le 26/09/2016 et le 16/12/2016 pour le premier et entre le 18/09/2017 et le 29/01/2018 pour le second.

Le rôle technologique revendiqué pour l'utilisation de la solution aqueuse de SDDC en filière betterave sucrière n'est pas complètement identique dans les différentes pièces du dossier, mais il est vraisemblablement utilisé afin « *d'assainir les jus de diffusions tout en maintenant un niveau de charge microbienne acceptable et stable, et de contrôler le développement de biofilms* »¹⁴.

Il est important de noter que le pétitionnaire ne revendique pas l'utilisation du SDDC afin d'améliorer la sécurité microbiologique du produit final (le sucre (mi-)blanc cristallisé). En effet, l'emploi prévu du SDDC a pour objectif principal de limiter, dans les différents jus au cours du procédé, le développement de microorganismes glucidolytiques susceptibles de proliférer. D'après le pétitionnaire, ce développement microbien, s'il n'est pas maîtrisé, aboutit à une consommation de sucres (et donc à une perte de production), à la formation de biofilms et la colonisation d'ateliers de production et des équipements. *In fine*, l'environnement de production et les performances industrielles sont dégradés.

Selon le pétitionnaire, le SDDC est utilisé pour ses propriétés antimicrobiennes lors des diverses étapes de fabrication du sucre : l'injection de SDDC à différents points du procédé devrait permettre de maintenir une charge microbienne acceptable et stable, participant à un fonctionnement satisfaisant de production. Différents points d'injection sont identifiés sur le diagramme, mais sans information sur les volumes ou les concentrations de SDDC ajoutés, mais avec une quantité maximale cumulée de SDDC dans l'ensemble du procédé de fabrication de 25 grammes par tonne de betteraves. Le procédé étant continu, l'efficacité antimicrobienne de l'auxiliaire est évaluée par le suivi de marqueurs de la présence microbienne en-deçà de valeurs seuils définies par le pétitionnaire. Ici, l'efficacité antimicrobienne du SDDC est évaluée à l'aide du dosage de l'acide lactique, comme étant indicateur de l'activité de microorganismes capables de produire de l'acide lactique.

L'objectif du pétitionnaire est de maintenir la quantité en microorganismes à des niveaux n'affectant pas son rendement de production, seuils qu'il évalue indirectement à travers la concentration en acide lactique dans les jus de diffusion. Ainsi, son objectif est de maintenir des concentrations en acide lactique comprises dans un intervalle défini, au-delà desquels des pertes en sucre sont observées.

¹⁴ Extrait du second complément d'information

L'objectif quantitatif (valeurs seuils) dans les ateliers de lavage, d'épuration ou de cristallisation n'est pas précisé.

3.4.1. Caractéristiques microbiologiques des produits en sucrerie

Le dossier et les différents compléments d'information transmis ne mentionnent aucun résultat d'analyse dédiée à la recherche, au dénombrement et/ou à l'identification de microorganismes. Le risque sanitaire du point de vue microbiologique n'est jamais évoqué.

Étant donné que le SDDC est utilisé pour ces propriétés antimicrobiennes et que son efficacité est évaluée à travers la maîtrise du niveau d'acide lactique, le pétitionnaire identifie d'après la littérature les principales bactéries productrices d'acide lactique en milieu sucrier. Ainsi, dans les zones dites « chaudes » du processus de fabrication, les bactéries suivantes, représentant plus de 90% des bactéries thermophiles présentes en sucrerie, sont ciblées par l'utilisation du SDDC : *Bacillus coagulans*, *Bacillus licheniformis*, *Bacillus stearothermophilus*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus sphaericus*, *Bacillus subtilis* et *Bacillus macerans* (Steele, 2001). Dans les zones dites « froides » du processus de fabrication, le SDDC cible prioritairement *Leuconostoc mesenteroides* et en second lieu les bactéries précédemment citées. Cette liste, non exhaustive, paraît pertinente par rapport à la matière traitée (jus de diffusion extraits de betteraves traités à des températures entre 60 à 75°C et des pH entre 5,5 à 6). Le pétitionnaire ne mentionne ni moisissures, ni levures qui pourraient proliférer dans les jus de diffusion.

3.4.2. Examen des données sur l'efficacité antimicrobienne

Les données relatives à l'efficacité antimicrobienne sont issues de la littérature, ainsi que d'essais dans l'atelier de diffusion qui ont été réalisés sur ligne industrielle, sur deux années.

L'efficacité du traitement (ajout du SDDC) est évaluée en utilisant le suivi d'un indicateur d'activité microbienne, l'acide lactique. Les conditions de procédé de l'industrie sucrière ne seraient pas favorables à une synthèse chimique de l'acide lactique à partir des différents glucides présents dans la matrice, ainsi l'acide lactique dosé dans les jus de diffusion serait synthétisé par des microorganismes présents. Dans un précédent avis de l'Anses portant sur la filière sucrière (saisine 2017-SA-0007), l'efficacité antimicrobienne a été examinée à l'aide de 2 paramètres : le dosage de l'acide L-lactique, indicateur de l'activité de bactéries productrices d'acide lactique et le dosage de l'ATP comme indicateur de l'activité des micro-organismes totaux. Bien que le dosage de l'acide lactique soit couramment utilisé en sucrerie, des résultats d'essais montrant une relation entre la concentration d'acide lactique et la quantité de microorganismes sont nécessaires pour confirmer la pertinence de cet indicateur, comme cela a été indiqué dans la seconde demande de complément d'information.

Les deux essais industriels, menés chacun pendant 62 jours lors des campagnes sucrières portant sur des betteraves de 2016 et de 2017, ont été conduits de manière à ce que le SDDC (ajouté par les opérateurs) et l'acide lactique présents dans l'atelier de diffusion soient dosés une fois par semaine. La dose de SDDC (g/T) est ajustée en fonction de l'évolution de la concentration en acide lactique (mg/L) dans les eaux et jus du procédé. Comme précisé précédemment, le suivi de la concentration en acide lactique a pour seule vocation d'évaluer l'activité de microorganismes producteurs, une forte quantité d'acide lactique impliquant une activité microbienne élevée et donc une baisse de production de sucre.

Les résultats obtenus lors de ces deux campagnes sont présentés sous forme de graphique dans le complément d'information envoyé en première instance et ne montrent pas toujours une corrélation entre la diminution de la concentration en acide lactique et l'ajout préalable de SDDC. Le complément d'information envoyé en deuxième instance présente un traitement des données basé sur les différences de dosage en SDDC et en acide lactique entre deux prélèvements (la plage de temps entre les deux prélèvements n'étant pas précisée). Pour chacune des deux campagnes, la différence de concentration en acide lactique entre

deux prélèvements chronologiques est exprimée en fonction de la différence de la concentration en SDDC. L'analyse de ces données sur la base de régressions linéaires ne tient pas compte de l'autocorrélation temporelle des données (les deux variables sont dépendantes du temps).

En l'état, les données et les analyses statistiques fournies par le pétitionnaire ne permettent pas de démontrer l'efficacité de l'utilisation du SDDC pour le maintien de la concentration de l'acide lactique au cours du procédé.

En l'absence de résultats d'essais permettant de relier la concentration en acide lactique à une concentration de la population microbienne ; et de données témoins permettant une comparaison (c'est-à-dire la concentration initiale en acide lactique et la population microbienne avant ajout de SDDC ou données avec l'utilisation d'un autre auxiliaire autorisé dans la filière), ces résultats ne permettent pas de démontrer une efficacité du SDDC sur les populations microbiennes présentes dans les jus de diffusion, qu'elles soient productrices ou non d'acide lactique.

Il n'y a pas de données relatives à l'utilisation du SDDC dans les ateliers de lavage, d'épuration ou de cristallisation et de sirops

3.5. Conclusions du GT ESPA et du CES BIORISK

Le GT ESPA estime qu'en raison de l'absence des données permettant de définir plus précisément l'exposition aux résidus de SDDC des consommateurs de sucre, l'évaluation de risque potentiel associé à l'emploi du diméthylthiocarbamate de sodium, en tant qu'auxiliaire technologique en sucrerie, ne peut pas être finalisée.

Afin d'estimer plus précisément l'exposition des consommateurs aux résidus de SDDC (en termes de CS_2), il serait nécessaire d'obtenir des précisions sur les denrées de destination du sucre obtenu par ce procédé et sur les quantités de sucre qui seraient ajoutées dans ces denrées. De même, la répétition des mesures de CS_2 résiduel dans le sucre est indispensable pour estimer l'incertitude associée au procédé industriel et à la méthode analytique appliquée.

L'utilisation de SDDC par le pétitionnaire a pour seule vocation de limiter la prolifération microbienne qui peut induire une perte de sucre élevée. Pour évaluer l'efficacité du SDDC, le pétitionnaire s'appuie sur le suivi de l'acide lactique et ajuste la concentration en SDDC en fonction. La population microbienne est considérée par le pétitionnaire comme non maîtrisée si la concentration en acide lactique dans les jus de diffusion est supérieure à un certain seuil.

Le CES BIORISK regrette que le lien entre la concentration en acide lactique et l'activité des microorganismes producteurs d'acide lactique dans les jus de diffusion n'ait pas été explicité par un dénombrement microbiologique, malgré la demande de complément d'informations formulée sur ce point. En conséquence, le CES BIORISK ne peut pas se prononcer sur la pertinence de cet indicateur pour évaluer la population microbienne totale présente dans les jus de diffusion.

Le CES BIORISK ne peut pas conclure sur l'efficacité antimicrobienne du SDDC dans le procédé sucrier du fait de l'absence des éléments suivants : dénombrements microbiens, analyse statistique robuste et données témoins (par exemple comparaison avec un autre auxiliaire technologique autorisé) dans les jus de diffusion et aux autres points d'injection (dans les ateliers de lavage, d'épuration et de cristallisation et sirops).

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions du GT ESPA et du CES BIORISK.

Parmi ces conclusions, l'Anses souligne tout d'abord qu'il est majeur, pour une demande d'autorisation d'un auxiliaire technologique dont les résidus sont susceptibles d'être présents dans une très large gamme d'aliments, que les doses d'emploi et que l'efficacité antimicrobienne soient clairement établies. Ceci appelle une démonstration mieux documentée que celle qui a été fournie à l'agence, y compris suite à la demande d'information complémentaire.

Pour ce qui est de l'évaluation des risques associés à la présence des résidus, les experts ont identifié deux sources d'incertitudes dans la détermination des expositions : l'une a trait aux mesures analytiques. Compte tenu des technologies disponibles, ces mesures sont indirectes, et les experts ont demandé à disposer d'éléments, notamment concernant leur répétabilité, afin de bien calibrer l'incertitude de mesure à retenir pour apprécier les niveaux réels de résidus dans le sucre final. L'autre source d'incertitude est la potentielle multi-exposition provenant de l'emploi de dithiocarbamates dans d'autres domaines que la fabrication de sucre tels que les adhésifs et les matériaux au contact des aliments, les slimicides et les végétaux à la suite d'un traitement avec le produit phytopharmaceutique zirame. A ce jour les résultats des calculs d'expositions au SDDC résiduel dans le sucre ne présentent pas, selon l'Anses, suffisamment de marges pour compenser les incertitudes identifiées.

MOTS-CLES

DIMETHYLDITHIOCARBAMATE DE SODIUM, N° CAS 128-04-1, N° CE 204-876-7, ANTIMICROBIEN, AUXILIAIRE TECHNOLOGIQUE, SUCRE
SODIUM DIMETHYLDITHIOCARBAMATE, CAS N° 128-04-1, N° CE 204-876-7, ANTIMICROBIAL, PROCESSING AID, SUGAR

BIBLIOGRAPHIE

Anses. 2017. « Avis relatif à une demande d'autorisation d'emploi d'une solution de monochloramine, en tant qu'auxiliaire technologique, en sucrerie. » Saisine 2017-SA-0007. Maisons-Alfort
Steele, F. M. 2001. Inhibitory effect of biocides on the growth of thermophilic *Bacillus* spp. in sugar beet process streams. *International Sugar Journal*. 103(1226): 63-69.