



anses

Avis de l'Anses
Saisine n° 2024-REACH-0186

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 13 août 2025

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

**relatif à l'évaluation du sel tétrasodique de l'acide N-N diacétique glutamique
(GLDA-Na4) (n° CE 257-573-7 ; n° CAS 51981-21-6)
dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH**

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.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Dans le cadre de la procédure d'évaluation des substances prévue par le Règlement REACH n°1907/2006 (articles 44 à 48), les États Membres de l'Union européenne et des pays de l'Espace économique européen (à savoir la Norvège, l'Islande et le Liechtenstein) évaluent chaque année des substances jugées prioritaires, dans le but de clarifier une ou des préoccupation(s) émanant de la fabrication et/ou de l'utilisation de ces substances et qui pourraient entraîner un risque pour la santé humaine et/ou pour l'environnement. Ces substances sont inscrites sur le plan d'action continu communautaire (CoRAP¹), publié² sur le site internet de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) avec une courte description des préoccupations initialement identifiées pour chacune des substances. Dans la majorité des cas, ces préoccupations initiales sont liées aux propriétés de danger, en combinaison avec une utilisation susceptible de conduire à une dispersion environnementale ou des usages générant une exposition pour les consommateurs.

¹ CoRAP : Community Rolling Action Plan.

² Pour le plan triennal 2024-2026 :

https://echa.europa.eu/documents/10162/879660/corap_update_2024-2026_en.pdf/b0e44cd2-7abe-a148-97c6-a2042ded32bb?t=1702448784436

Les États membres peuvent cibler leur évaluation sur la préoccupation initiale, mais peuvent aussi l'élargir à tout ou partie des autres propriétés de la substance. A l'issue des 12 mois d'évaluation par l'État membre évaluateur deux situations peuvent se présenter :

- a) des informations supplémentaires peuvent être demandées aux déclarants des substances, si ces données additionnelles sont jugées nécessaires pour lever un doute sur un danger suspecté. Dans ce cas, un projet de décision est discuté au sein du Comité des États-membres (CEM) de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) ;
- b) il peut être conclu qu'aucune donnée supplémentaire n'est nécessaire. Dans ce cas, un document de conclusion est rédigé. Il peut alors être accompagné ou suivi d'une analyse des options de gestion réglementaires à mettre en œuvre si des dangers ou des risques ont été identifiés lors de l'évaluation ou si une préoccupation particulière est confirmée.

Le CoRAP en 2024 incluait deux substances dont l'évaluation a été confiée à l'Anses. La liste de ces substances figure sur le site internet de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) avec une courte description des préoccupations initiales pour chacune des substances.

La substance « sel tétrasodique de l'acide N-N diacétique glutamique (GLDA-Na4) » a été initialement inscrite au CoRAP sur la base des préoccupations suivantes :

- propriétés cancérogènes potentielles
- usages dispersifs
- exposition des travailleurs
- exposition de l'environnement
- exposition des populations sensibles (tel que les femmes enceintes et l'enfant à naître)
- exposition des consommateurs

Cette substance est enregistrée auprès de l'ECHA dans le cadre de l'application du règlement REACH, ce qui signifie que des industriels ont déposé des dossiers d'enregistrement contenant les données requises en fonction de leur bande de tonnage.

Après examen des données disponibles, sachant qu'aucune information supplémentaire n'était nécessaire, en conformité avec les procédures de l'ECHA, un document de conclusion de l'évaluation a été préparé, qui sera rendu public sur le site Internet de l'ECHA³.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

■ Organisation générale

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'Anses a évalué cette substance. Ses travaux ont fait l'objet de plusieurs présentations devant le Comité d'Experts Spécialisé (CES) « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH). La phase d'évaluation s'est déroulée du 19 mars

³<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e18973b37b>

2024 au 19 mars 2025 et a conclu qu'il n'était pas nécessaire d'acquérir des données supplémentaires pour clarifier les préoccupations initialement identifiées. Il est donc possible de conclure sur ces préoccupations sans données additionnelles. L'ensemble de l'analyse et des conclusions a été adopté par le CES REACH-CLP le 29 avril 2025.

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>.

■ **Démarche suivie pour les travaux d'expertise**

L'évaluation des substances est basée sur les données disponibles incluant celles des dossiers d'enregistrement déposés par les industriels (dans le rapport sur la sécurité chimique -CSR) auprès de l'ECHA en application du règlement REACH, et les données de la littérature scientifique.

Sur la base des travaux validés par le CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (CES REACH-CLP), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) émet l'avis suivant.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES « SUBSTANCES CHIMIQUES VISEES PAR LES REGLEMENTS REACH ET CLP» (CES REACH-CLP)

• **Identité et usages de la substance**

La substance « sel tétrasodique de l'acide N-N diacétique glutamique (GLDA-Na4) (n° CE 257-573-7 ; n° CAS 51981-21-6) » est une substance mono-constituant. La substance est un solide blanc, hygroscopique et très soluble dans l'eau. Elle est non classée pour les dangers physiques.

Tableau 1 : Identité et caractéristiques

Nom	sel tétrasodique de l'acide N-N diacétique glutamique (GLDA-Na4)
N° EC	257-573-7
N° CAS	51981-21-6
Numéro d'index figurant à l'annexe VI du règlement CLP	-
Formule brute	C ₉ H ₉ NNa ₄ O ₈

Formule structurelle (forme ionisée)	
Masse molaire	351.129
Synonymes	Glutamic acid <i>N,N</i> -diacetic acid sodium salt L-Glutamic acid- <i>N,N</i> -di(acetic acid tetrasodium salt <i>N,N</i> -Bis(carboxymethyl)glutamate tetrasodium salt <i>N,N</i> -Bis(carboxymethyl)glutamic acid tetrasodium salt Tetrasodium <i>N,N</i> -bis(carboxymethyl)-L-glutamate Tetrasodium <i>N,N</i> -Dicarboxymethyl-L-glutamate L-Glutamic acid, <i>N,N</i> -bis(carboxymethyl)-, tetrasodium salt (9CI) GLDA 4Na (<i>S</i>)-Glutamic acid diacetate tetrasodium salt

La substance GLDA-Na4 est produite et/ou importée dans l'espace économique européen à hauteur de 10 000 à 100 000 tonnes par année.

Cette substance est utilisée comme agent de chélation avec un relargage dans l'environnement possible. Ses usages dans les produits nettoyants, les vernis, les cires, les produits désodorisants, dans les peintures, dans les produits d'entretien automobile, dans les liquides de refroidissements des réfrigérateurs ou les radiateurs à bain d'huile, comme lubrifiant dans l'huile de moteur ou de liquide de frein mènent à une exposition possible non seulement des professionnels mais aussi des consommateurs.

- Classification selon le règlement (CE) n°1272/2008**

La substance GLDA-Na4 n'a pas de classification harmonisée. En revanche, certains déclarants ont proposé les notifications de classifications suivantes :

- Met. Corr. 1 (H290) : peut être corrosif pour les métaux
- Eye Dam. 1 (H318) : provoque de graves lésions oculaires
- Eye Irrit. 2 (H319) : provoque une grave irritation oculaire
- Skin Corr. 1A (H314) : provoque de graves brûlures de la peau et de graves lésions des yeux
- Skin Irrit. 2 (H315) : provoque une irritation cutanée
- STOT SE 3 (H335) : peut irriter les voies respiratoires

- **Dangers pour la santé humaine**

La substance GLDA-Na4 a été initialement inscrite au CoRAP sur la base d'une préoccupation pour un possible effet cancérogène. Dans un rapport d'analyse des besoins réglementaires pour un groupe de substances (ARN⁴) publié par l'ECHA en 2022, 25 chélateurs dont le GLDA-Na4, ont été regroupés en raison de leur similarité structurale⁵. Dans ce groupe, le trisodium 2,2'2"-nitriloacétate (NTA-Na3) est classé comme cancérogène de catégorie 2 (Carc. 2). Ainsi, la préoccupation de cancérogénicité du GLDA-Na4 repose donc sur sa similarité de structure avec le NTA-Na3 et le fait que les deux substances aient comme organe cible le rein dans les études par exposition répétée.

L'évaluation des effets sur la santé induits par le GLDA-Na4 a été réalisée sur la base des données disponibles dans les dossiers d'enregistrements de la substance. La recherche bibliographique menée dans Scopus et Pubmed en juin 2024 a donné lieu à l'identification de 3 articles pertinents qui ont été pris en compte dans l'analyse. En particulier, des études de tolérance et d'efficacité du GLDA-Na4 comme additif pour l'alimentation animale réalisées chez le poulet et les études disponibles dans la littérature scientifique ont apporté des données supplémentaires concernant la toxicocinétique et la toxicité de la substance.

Le GLDA-Na4 avait déjà été évalué antérieurement par deux comités scientifiques, de l'Anses puis de l'EFSA, dont les conclusions ont été prises en compte lors de cette évaluation. Ainsi, à partir de 2009, l'Anses s'est plusieurs fois penchée sur le potentiel toxique de la substance dans le contexte d'une autorisation de son utilisation dans les produits de lavage des matériaux au contact des denrées alimentaires⁶. De plus, l'Agence européenne de la sécurité alimentaire (EFSA) a réalisé une évaluation de la sécurité et de l'efficacité du GLDA-Na4 en tant qu'additif pour l'alimentation animale chez le poulet en 2018⁷.

Toxicocinétique

Deux études *in vivo* chez le rat concluent à une très faible absorption orale du GLDA-Na4 ($\approx 5\%$) et à une excrétion rapide (<24h) de la substance dans les urines sous forme non-métabolisée. Le restant est excrété non-métabolisé dans les selles.

Il n'existe pas d'études expérimentales utilisant l'inhalation ou la voie cutanée comme voie d'exposition au GLDA-Na4 pour déterminer sa toxicocinétique. En revanche, les données physico-chimiques disponibles sur la substance permettent de réaliser des estimations. Ainsi, la substance semble être absorbée plus efficacement par inhalation (estimée à 14,5%) et beaucoup moins efficacement par la voie cutanée (estimée à 0,001%) comparées à la voie orale. Dans les études de toxicité aiguë *in vivo*, l'absence de toxicité générale après exposition des animaux à de fortes doses de GLDA-Na4 par inhalation ou voie cutanée appuie la faible absorption de la substance par ces voies d'exposition.

⁴ ARN pour *Assessment of Regulatory Needs*

⁵ <https://echa.europa.eu/documents/10162/0703ecd6-1a3d-bbe9-09d4-8b1f3193fb37>

⁶ <https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapports-de-lanses-sur-saisine?motcle=GLDA>

⁷ <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5279>

Toxicité aiguë

Plusieurs études *in vivo* sont disponibles chez le rat concernant le potentiel de toxicité aiguë du GLDA-Na4 par voie orale (LD EU Method B.1 bis), par inhalation (LD OCDE 403) ou par voie cutanée (LD OCDE 402). On observe que même aux doses limites de 2000 mg/kg pc, 4,2 mg/L et 2000 mg/kg pc respectivement, la substance n'entraîne ni toxicité générale ni mortalité. Sur la base de ces tests, il n'est pas nécessaire de classer le GLDA-Na4 pour la toxicité aiguë. Des données additionnelles chez la souris et le poulet exposés par voie orale confirment cette conclusion.

Cette conclusion a également été formulée par les comités scientifiques de l'Anses et de l'EFSA cités plus hauts.

Toxicité après exposition répétée

La toxicité *in vivo* du GLDA-Na4 après exposition répétée a été étudiée afin d'évaluer de possibles signes précurseurs de cancérogénicité au niveau du rein et du tractus urinaire. Seules des études utilisant l'exposition par voie orale sont disponibles dans le dossier d'enregistrement de la substance.

Dans une étude de 90 jours (LD OCDE 408) chez le rat, l'exposition au GLDA-Na4 par voie orale (gavage) n'entraîne pas de mortalité ni de signes cliniques à l'exception d'une salivation ainsi que des diarrhées à la plus forte dose testée (1000 mg/kg pc/jour). Chez les mâles et les femelles, l'exposition au GLDA-Na4 est associée à des changements hématologiques, biochimiques et urinaires observés à 1000 mg/kg pc/jour et faibles en sévérité en général (changements <10%). En plus des changements urinaires (dont une diminution du volume urinaire, une augmentation du score de couleur, une diminution du score de clarté, et une augmentation de la concentration de sodium ou en potassium, etc), le poids du rein (relatif au poids de corps) était significativement augmenté chez les mâles (+18% à la fin de la période de traitement) et les femelles (+8% à la fin des 14 jours de récupération post-traitement) à cette dose. Aucun effet histopathologique n'a été observé ni de changements au niveau de marqueurs sanguins ou urinaires associés à une altération de la fonction rénale (comme une augmentation de l'urée ou de la créatinine dans le sang). Dans cette étude, les femelles présentent également une augmentation du poids relatif du foie (+12%) et une diminution du poids relatif du cerveau (-3%) à la plus forte dose testée après les 14 jours de récupération post-traitement. Aucun effet histopathologique associé, ni d'autres signes clairs d'une atteinte d'une fonction physiologique sur ces organes n'ont été rapportés.

Dans une autre étude *in vivo* chez le rat mâle, la néphrotoxicité de 4 différents chélateurs (dont le GLDA-Na4 et le NTA-Na3) administrés par voie orale (gavage) à 1000 mg/kg pc/jour pendant 4 semaines a été comparée. Dans cette étude, GLDA-Na4 n'entraîne pas de toxicité générale et s'est montré faiblement néphrotoxique comparé au NTA-Na3. En particulier, il n'a pas induit d'augmentation du poids des reins, ni d'augmentation marquée de plusieurs biomarqueurs de néphrotoxicité dans le sang, ni de prolifération cellulaire dans les tubules rénaux, au contraire du NTA-Na3.

Dans l'étude de reprotoxicité sur 2 générations chez le rat (voir la section *Reprotoxicité* plus bas), une exposition au GLDA-Na4 par voie orale (dans la nourriture) jusqu'à plus de 1000 mg/kg pc/jour n'entraîne pas de toxicité générale sévère après plus de 90 jours d'exposition, à l'exception de changements hématologiques et biochimiques chez les femelles (les mâles n'ayant pas été étudiés pour ces paramètres). Le poids relatif des reins était augmenté chez les femelles de la génération F0 (+9.3%) et chez les mâles (+12%) et les femelles (+12%)

adultes de la génération F1 lors d'une exposition fœtale. De plus, les adultes de la génération F1 ont présenté une augmentation de la fréquence de lésions rénales histopathologiques de grade mineur et ce de façon sexe-spécifique (basophilie tubulaire cortico-médullaire chez les mâles et dilatation tubulaire corticale chez les femelles). En revanche, il n'y avait pas d'autres indicateurs de néphrotoxicité dans cette étude, y compris aucun effet sur les paramètres urinaires ou certains paramètres sanguins (par exemple une augmentation de l'urée et de la créatinine). Les fortes doses dans cette étude (>1000 mg/kg pc/jour pour la majorité des périodes d'exposition pour les générations F0 et F1) et/ou les fenêtres de sensibilité particulières que représentent le développement pré- et post-natal pour la génération F1 pourraient expliquer l'induction par le GLDA-Na4 d'une toxicité rénale plus importante dans cette étude. En outre, à la plus forte dose, des effets ont été observés sur le système immunitaire des adultes et leur descendance. Ces effets consistaient en une diminution du poids relatif de la rate, du thymus et/ou la modification de certains paramètres sanguins relatifs aux globules blancs (selon le sexe et la génération).

Des tests dans d'autres espèces montrent une sensibilité espèce-dépendante à la substance. Chez le poulet, l'exposition répétée au GLDA-Na4 est très bien tolérée (pas de mortalité jusqu'à 10 000 mg/kg pc/jour). Chez le lapin, des études de tératogénicité (voir la section *Reprotoxicité* plus bas) et des études de détermination de dose (de fiabilité plus faible) montrent au contraire une toxicité à des doses plus faibles (dès 360 mg/kg pc/jour) notamment à cause d'effets gastro-intestinaux entraînés par la substance et la sensibilité particulière de cette espèce à ce type d'effet.

En résumé, l'exposition orale au GLDA-Na4 n'est pas associé à une toxicité générale sévère chez le rat jusqu'à 1000 mg/kg pc/jour et le lapin jusqu'à 360 mg/kg pc/jour à court ou moyen-terme. Des effets sur la fonction rénale (et possiblement les autres organes du tractus urinaire) ont été observés dans différentes études chez les rongeurs mais la sévérité de ces effets reste limitée (augmentation du poids <18%, changements des paramètres urinaires principalement <10%, augmentation d'un grade bas de lésion rénales histopathologiques) et observée à la plus forte dose employée (1000 mg/kg pc/jour et plus). De façon additionnelle, l'exposition orale au GLDA-Na4 est associé à des effets sur le système immunitaire à forte dose (> 1000 mg/kg pc/jour) dans une étude 2-générations. Une classification en tant que toxique spécifique pour certains organes cibles (rein/tractus urinaire) n'est pas justifiée pour cette substance.

Mutagénicité

Différents tests évaluant la mutagénicité et la génotoxicité du GLDA-Na4 sont disponibles dans le dossier d'enregistrement. Dans des tests de mutations géniques sur des bactéries (test d'Ames, LD OCDE 471) et sur des cellules mammifères (LD OCDE 476), la substance n'entraîne pas d'effets mutagènes. Un test d'aberration chromosomique *in vitro* (LD OCDE 473) montre un effet clastogène faible mais significatif à la plus haute dose testée (3650 µg/mL) de GLDA-Na4. Un test d'aberration chromosomique *in vivo* (LD OCDE 474) a été conduit chez la souris et une augmentation modérée mais significative de la fréquence de micronoyaux a été observée à la plus forte dose (400 mg/kg pc/j) après 72 heures. En revanche, il n'y avait pas de réponse aux doses inférieures et la hausse de la fréquence de micronoyaux n'était observée qu'à une dose induisant une toxicité générale sévère (mort de 2 femelles sur 5 et présence de signes cliniques sévères).

En prenant en compte l'ensemble des résultats, malgré de faibles effets clastogènes *in vitro*, la substance ne remplit pas les critères de classification comme mutagène/génotoxique.

Sur la base de ces données, les comités scientifiques de l'Anses et de l'EFSA en avaient également conclu que le GLDA-Na4 n'était pas considéré comme une substance mutagène/génotoxique.

Cancérogénicité

Il n'existe pas d'étude disponible évaluant la cancérogénicité du GLDA-Na4. L'évaluation de ce potentiel cancérogène est donc basée sur une comparaison des données toxicocinétiques et toxicologiques des différents chélateurs du groupe établi par l'ECHA dans son ARN. Notamment le NTA-Na3 qui a une classification harmonisée cancérogène suspecté (Carc. Cat. 2).

En effet, une exposition prolongée au NTA-Na3 entraîne des tumeurs dans différents types cellulaires au niveau des reins et du tractus urinaire (bassinet, uretères et vessie) chez le rat et la souris. Selon des analyses du Programme national de toxicologie (NTP) des États-Unis en 1985, du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) en 1999, d'un rapport d'évaluation des risques (RAR) européen en 2008 et du Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (SCCS) en 2010, les mécanismes tumorigènes du NTA-Na3 sont liés à l'induction d'une cytotoxicité soutenue au niveau des reins qui entraîne une stimulation continue de la prolifération cellulaire (appelée hyperplasie régénérative). Au-dessus d'un certain seuil d'exposition à cette substance (durée et dose), ces lésions hyperplasiques évoluent en néoplasies. Deux ions pourraient jouer un rôle majeur dans l'induction de cette cytotoxicité : le zinc et le calcium. Les tumeurs rénales seraient associées à une réabsorption prolongée du zinc par les cellules tubulaires tandis que les tumeurs du tractus urinaire pourraient être secondaires à la formation de microcristaux de calcium quand ce dernier est chélatisé par le NTA-Na3. Dans les études par dose répétées chez le rongeur, l'exposition au NTA-Na3 est effectivement associée à des effets cytotoxiques et hyperplasiques (effets histopathologiques macroscopiques et microscopiques au niveau du rein et du tractus urinaire, changements hématologiques, biochimiques et urinaires indicateurs de néphrotoxicité, prolifération des cellules tubulaires et/ou augmentation du poids des reins) ainsi qu'à une augmentation de l'excrétion urinaire de zinc et de calcium et la présence de microcristaux de calcium dans les urines.

Néanmoins le rôle de ces deux ions dans les effets cancérogènes du NTA-Na3 n'est pas formellement établi. De plus, il est possible que des modes d'action additionnels existent.

L'exposition au NTA-Na3 est également associé à une augmentation de l'apparition de tumeurs dans d'autres organes chez la souris ou le rat mais sans explications mécanistiques quant au mode d'action. Pour le NTP, le RAR européen et le rapport du SCCS, l'association de ces tumeurs avec l'exposition au NTA-Na3 est considérée comme non concluante.

Au-delà de leur similarité structurelle et d'entraîner des effets sur le rein dans les études dose-répétée, la comparaison des données toxicocinétiques et toxicologiques du GLDA-Na4 et du NTA-Na3 a révélé des différences importantes de comportements. Ainsi, le GLDA-Na4 est beaucoup moins bien absorbé par voie orale, entraîne des effets néphrotoxiques nettement plus modestes dans les études dose-répétée et induit moins de changements d'homéostasie du zinc et du calcium. De plus, des données expérimentales de solubilité et de cristallinité issues d'un article publié par le(s) déclarant(s) montrent que le GLDA-Na4 ne semble pas

capable de former des microcristaux de calcium contrairement au NTA-Na3⁸. Effectivement, l'excrétion de tels microcristaux n'est pas observée après une exposition au GLDA-Na4 dans les études dose-répétées disponibles. Le profil toxicocinétique et toxicologique du GLDA-Na4 apparaît plus proche de celui d'une autre substance du groupe de chélateurs, l' « alanine, N,N-bis(carboxymethyl)-, sodium salt (1:3) » (MGDA-Na3), pour laquelle une étude de cancérogénicité ne montre pas de développement de tumeurs après deux ans d'exposition (ref). L'exposition répétée au MGDA-Na3 entraîne une néphrotoxicité généralement moindre à celle du NTA-Na3 mais plus importante comparée à celle du GLDA-Na4. De plus, le MGDA-Na3 est plus faiblement absorbé après une exposition orale comparée au NTA-Na3 (17 à 33% chez le rat) mais mieux absorbé que le GLDA-Na4. Enfin, des données expérimentales issues de l'article cité plus haut montrent que le MGDA-Na3 ne semble pas capable de former des microcristaux quand il est lié au calcium. Ces résultats sont cohérents avec l'absence de l'observation de tels microcristaux dans les urines des animaux traités avec cette substance. Si le MGDA-Na3 peut induire une néphrotoxicité relativement importante après une exposition de longue durée, sa plus faible absorption ainsi que son incapacité à former des microcristaux de calcium semblent ne pas pouvoir induire les processus cellulaires (cytotoxicité et hyperplasie) au-delà d'un certain seuil nécessaire pour entraîner la tumorigénèse.

En conclusion, en considérant la faible absorption orale du GLDA-Na4, sa faible néphrotoxicité et l'absence de formation de microcristaux, le potentiel cancérogène de la substance est plus faible que celle du MGDA-Na3, qui n'a pas présenté de propriétés cancérogènes dans une étude expérimentale.

Par ailleurs, un certain nombre de limites a été identifié quant à l'évaluation du potentiel cancérogène du GLDA-Na4.

Aucune étude investiguant la toxicité du GLDA-Na4 après exposition répétée par inhalation n'est disponible malgré la certaine pertinence de cette voie d'exposition pour les professionnels au cours de sa formulation et dans certains usages consommateurs ainsi qu'une absorption systémique estimée plus importante par inhalation que par voie orale. Ainsi, l'absence d'étude avec une exposition chronique au GLDA-Na4 chez l'animal ne permet pas de statuer définitivement sur l'absence d'effets adverses (sur la fonction rénale mais aussi les autres organes) qu'il pourrait entraîner.

Un des modes d'action cancérogène du NTA-Na3 est associé à la formation de microcristaux de calcium dans le tractus urinaire. L'absence de formation de tels microcristaux avec le GLDA-Na4 (et le MGDA-Na3) est montrée par des essais de solubilité et cristallinité issus d'un article publié dans la littérature scientifique par le déclarant principal de la substance⁹ mais de tels résultats n'ont pas encore été investigués dans d'autre études. Les études disponibles chez l'animal dans les dossiers d'enregistrement du GLDA-Na4 et du MGDA-Na3 ne montrent toutefois pas de microcristaux dans les urines au contraire du NTA-Na3.

Des modes d'action cancérogènes du NTA-Na3 additionnels à ceux associés au zinc et au calcium pourraient n'avoir pas été identifiés, et être partagés avec le GLDA-Na4. De plus, des

⁸ Arts, Bader, et Bade (2024), «Grouping Approaches Based on Structure Alone Are Insufficient to Conclude about Toxicological Properties-the Example of Monoamine-Based Chelates »,Critical Reviews in Toxicology 54 (1): 55–67. <https://doi.org/10.1080/10408444.2024.2303487>.

⁹ Arts, Bader, et Bade (2024), «Grouping Approaches Based on Structure Alone Are Insufficient to Conclude about Toxicological Properties-the Example of Monoamine-Based Chelates »,Critical Reviews in Toxicology 54 (1): 55–67. <https://doi.org/10.1080/10408444.2024.2303487>.

effets cancérigènes sur d'autres organes en dehors du tractus urinaire et du rein, ne peuvent être totalement exclus, malgré l'absence de signes précurseurs dans les études doses-répétées disponibles.

En conclusion, malgré un certain nombre d'incertitudes, les données disponibles pour le GLDA-Na4 lors de cette évaluation quant à son potentiel cancérogène ne sont pas suffisantes pour justifier la demande d'une étude de cancérogénicité. Les substances regroupées par l'ECHA dans son ARN semblent présenter des profils de toxicocinétique et toxicologiques relativement hétérogènes malgré leur analogie structurelle. La lecture croisée avec le NTA-Na3 n'apparaît pas pleinement pertinente pour conclure sur la préoccupation cancérogène du GLDA-Na4, qui semble être plus proche du MGDA-Na3, substance non-cancérogène d'après des données expérimentales. Le GLDA-Na4 étant moins bien absorbé par voie orale que le MGDA-Na3 et moins néphrotoxique que ce dernier dans les études de dose-répétée, la préoccupation cancérogène ne justifie pas de classification ni de demande d'étude complémentaire pour cette substance.

Par ailleurs, il convient de noter que d'autres substances du groupe pourraient constituer des candidats plus solides pour l'investigation de cette classe de danger. Parmi elles, le disodium 2-hydroxyethyliminodiacetate (EDG-Na2) présente des propriétés proches de celles du NTA-Na3, et donc pourrait présenter un potentiel cancérogène à l'instar de ce dernier. De façon cohérente, cette substance est auto-classifiée cancérogène de Catégorie 2 (Carc. 2) par plusieurs déclarants.

Reprotoxicité

Dans une étude de toxicité sur la reproduction sur 2 générations chez le lapin (LD OCDE 416), l'exposition au GLDA-Na4 dans l'alimentation à forte dose (908-1229 mg/kg pc/jour chez les mâles et 1230-2822 mg/kg pc/jour chez les femelles) a entraîné des effets sur les reins (augmentation du poids et augmentation d'une lésion histopathologique de grade mineur) chez les individus adultes de la génération F0 et F1, sans d'autres signes de néphrotoxicité. L'exposition au GLDA-Na4 à forte dose était également associée à une atteinte du système immunitaire (diminution de poids du thymus, de la rate et/ou modification de la numération formule sanguine concernant les globules blancs), qui n'était pas observée à tous les âges ni les générations.

Basé sur les effets rénaux, la NOAEL parentale a été fixée à une dose intermédiaire soit 287-389 mg/kg pc/jour chez les mâles et 380-894 mg/kg pc/jour chez les femelles. En revanche, aucun effet sur la fertilité et sur la reproduction n'a été rapporté après une exposition au GLDA-Na4 à forte dose (NOAEL développementale > 908-1229 mg/kg pc/jour chez les mâles et 1230-2822 mg/kg pc/jour chez les femelles). Ainsi, le poids et les observations macro- et microscopiques des organes associés à la fonction de reproduction, le cycle oestral, les paramètres spermatiques ainsi que les paramètres de fertilité des adultes des générations F0 et F1 n'étaient pas altérés par l'exposition au GLDA-Na4, ni les différents paramètres développementaux des générations F1 et F2.

Une première étude de tératogénicité sur le lapin a été conduite (LD OCDE 414) mais un certain nombre d'incertitudes (dont un faible nombre de lapines gestantes dans tous les groupes et un mauvais état sanitaire des animaux) avait conduit l'Anses à demander une autre étude suivant la même ligne directrice. Dans cette nouvelle étude, les lapines gestantes exposées par gavage à la plus forte dose tolérée de GLDA-Na4 (300 mg/kg pc/jour) ont

présenté des diarrhées, des selles foncées et réduites, une diminution de la consommation de nourriture et d'eau, ainsi qu'une diminution du gain de poids corporel (mais pas du poids corporel). Basée sur les effets gastro-intestinaux, la NOAEL a été fixée à 75 mg/kg pc/jour par le(s) déclarant(s) et l'Anses et à 20 mg/kg pc/jour par l'EFSA car certains effets étaient observés dès la dose intermédiaire. Aucun effet sur les paramètres de gestation ni les paramètres fœtaux n'a été mis en évidence jusqu'à la plus forte dose testée (NOAEL développementale > 300 mg/kg pc/jour). De la même façon, une étude de tératogénicité conduite dans une seconde espèce (le rat) (LD OCDE 414), également demandée par l'Anses, n'a pas montré d'effets adverses sur les paramètres de gestation ou les paramètres fœtaux jusqu'à 1000 mg/kg pc/jour (NOAEL maternelle et développementale > 1000 mg/kg pc/jour).

Sur la base du résultat de ces études, une classification pour reprotoxicité du GLDA-Na4 n'est pas nécessaire.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Au vu des résultats de l'expertise de l'ANSES pour le sel tétrasodique de l'acide N-N diacétique glutamique (GLDA-Na4), l'Agence émet les conclusions suivantes :

- la lecture croisée avec le NTA-Na3 justifiant la préoccupation initiale pour la cancérogénicité n'apparaît pas pleinement convaincante pour le GLDA-Na4, qui semble être plus proche du MGDA-Na3, substance non-cancérogène d'après les données expérimentales ;
- à l'issue du processus d'évaluation, il n'est pas demandé d'informations supplémentaires ;
- aucune proposition de classification harmonisée n'est envisagée ;
- en l'absence de danger identifié justifiant une classification, les préoccupations liées au potentiel d'exposition ne justifient pas d'évaluation plus approfondie.

Aucune mesure de gestion n'est envisagée à ce stade et le document de conclusion au format des travaux de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) a été rédigé et transmis en ce sens.

Pr Benoit Vallet

MOTS-CLÉS

REACH, CoRAP, GLDA Na4, cancérogénicité, chélation, EC/numéro de liste n°257-573-7, CAS n° 51981-21-6

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2025). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation du sel tétrasodique de l'acide N-N diacétique glutamique (GLDA-Na4) le cadre du règlement REACH (saisine 2024-REACH-0186). Maisons-Alfort : Anses, 16 p.

REFERENCES

L'ensemble de la bibliographie figure sur le document de conclusion relatif au GLDA-Na4
<https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e18973b37b>

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

- CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (*quatrième mandature, du 1^{er} janvier 2021 au 31 août 2024*)

Président

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités – Université Le Havre - Normandie.

Vice-président

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur de recherche toxicologue – CNRS.

Membres

Mme Sylvie BALTORA-ROSSET – Professeure des Universités (Université Picardie Jules Verne) – Compétences : chimie analytique et évaluation des risques.

Mme Isabelle BILLAULT – Maître de conférences (Université Paris-Saclay) – Compétences : chimie organique, chimie analytique, propriétés physico-chimiques des substances.

M. Christophe CALVAYRAC – Maître de conférences (Université de Perpignan Via Domitia) – Compétences : chimie analytique, devenir environnemental, dégradation biotique et abiotique, microbiologie, écologie microbienne.

M. Gwenaël CORBEL – Chargé de recherche (CNRS) - Compétences : chimie des matériaux inorganiques, microparticules et nanoparticules.

M. Richard DANIELLOU – Professeur des universités (Université d'Orléans / AgroParisTech) - Compétences : biochimie, chimie organique, enzymes, cosmétiques.

M. Franck-Olivier DENAYER – Maître de conférences (Université de Lille) - Compétences : écotoxicologie, toxicologie, évaluation des risques sanitaires et environnementaux, perturbateurs endocriniens, nanoparticules, métaux, végétaux.

Mme Laure GEOFFROY – Ecotoxicologue (INERIS) - Compétences : environnement, écotoxicologie, nanomatériaux, perturbateurs endocriniens.

M. René HABERT – Professeur des Universités émérite (Université Paris Diderot) - Compétences : endocrinologie, reproduction, développement, perturbateurs endocriniens.

M. Philippe Juvin – Pharmacien toxicologue - Compétences : réglementations françaises et européennes, toxicologie, prévention des risques professionnels.

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants (Laboratoire de Fougères – Anses) - Compétences : génotoxicité, toxicologie, valeurs toxicologiques de référence, hépatotoxicité, métabolisme.

M. Nicolas LOISEAU – Directeur de recherche (INRAE) - Compétences : chimie, toxicologie, hépato-toxicologie, QSAR, pharmacologie.

M. Jean MARTINEZ – Professeur émérite (Université de Montpellier (Faculté de Pharmacie)) - Compétences : chimie, pharmacologie, endocrinologie.

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités (Université Le Havre – Normandie) - Compétences : écotoxicologie, contexte réglementaire, endocrinologie, perturbateurs endocriniens.

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur de recherche toxicologue – CNRS - Compétences : toxicologie, réglementation, santé et sécurité au travail, évaluation des risques.

M. Vincent RICHARD – Ingénieur de prévention (DRTS de Normandie) - Compétences : risque chimiques, réglementations, risques sanitaire, ICPE.

M. Bernard SALLÉS – Professeur émérite de l'Université de Toulouse, - Compétences : toxicologie, environnement et santé, cancérogenèse, NAMs.

Mme Paule VASSEUR – Professeure de toxicologie émérite de l'Université de Lorraine, chercheur toxicologue écotoxicologue - Compétences : toxicologie, santé publique, santé environnement, évaluation des risques sanitaires.

Mme Catherine VIGUIE – Directrice de recherche, vétérinaire (INRAE) - Compétences : endocrinologie, perturbateurs endocriniens, toxicologie, pharmacologie.

- CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP » (*cinquième mandature, du 1^{er} septembre 2024 au 31 août 2028*)

Président

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités – Université Le Havre - Normandie.

Vice-présidents

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur de recherche toxicologue – CNRS.

Mme Sylvie ROSSET – Professeure des Universités (Université Picardie Jules Verne) – Compétences : chimie analytique et évaluation des risques.

Membres

Mme Isabelle BILLAULT – Maître de conférences (Université Paris-Saclay) – Compétences : chimie organique, chimie analytique, propriétés physico-chimiques des substances.

M. Fabien BRETTE – Chargé de recherche (Inserm, Université de Montpellier, CNRS) – Compétences : physiologie cardiovasculaire, modèles *in vitro* et *in vivo*, écotoxicologie, environnement.

M. Christophe CALVAYRAC – Maître de conférences (Université de Perpignan Via Domitia) – Compétences : chimie analytique, devenir environnemental, dégradation biotique et abiotique, microbiologie, écologie microbienne.

M. Sébastien ELIS – Directeur de recherche (INRAE, Centre Val de Loire, Nouzilly) – Compétences : biologie de la reproduction (ovaires, ovocytes, métabolisme lipidique, bisphénols, reproduction femelle, PFAS).

M. Benjamin EVEN – Maître de conférences (Université Paris Est - Créteil UPEC) – Compétences : vieillissement, toxicologie, signalisation cellulaire et moléculaire.

M. Pascal FROMENT – Directeur de recherche (INRAE, Centre Val de Loire, Nouzilly) – Compétences : biologie de la reproduction (gonades, fonction testiculaire, perturbateurs endocriniens, modèle aviaire, rongeur, humain).

Mme Aurore GELY-PERNOT – Maître de conférences (EHESP-IRSET, Rennes) – Compétences : biologie de la reproduction, pesticides, toxicologie, santé environnement, perturbateurs endocriniens.

Mme Laure GEOFFROY – Ecotoxicologue (INERIS) – Compétences : environnement, écotoxicologie, nanomatériaux, perturbateurs endocriniens.

Mme Aurélie GOUTTE – Maître de conférences (Ecole Pratique des Hautes Etudes - UMR METIS - EPHE - Université de la Sorbonne Paris 5) – Compétences : pesticides, résidus pharmaceutiques, phtalates, perturbations endocriniennes, poissons, transferts des substances ressources.

Mme Catherine GROSDEMANGE-BILLIARD – Professeure de chimie (Université de Strasbourg) – Compétences : chimie organique et analytique, analyse de méthode, antimicrobiens, nanomatériaux.

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants (Laboratoire de Fougères – Anses) – Compétences : génotoxicité, toxicologie, valeurs toxicologiques de référence, hépatotoxicité, métabolisme.

M. Nicolas LOISEAU – Directeur de recherche (INRAE) – Compétences : chimie, toxicologie, hépatotoxicologie, QSAR, pharmacologie.

M. Jean-François MASFARAUD - Maître de conférences (Université de Lorraine, CNRS) – Compétences : écotoxicologie/toxicologie, étude de risques, contaminants, appréciation dangers.

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités (Université Le Havre – Normandie) – Compétences : écotoxicologie, contexte réglementaire, endocrinologie, perturbateurs endocriniens.

M. Thierry ORSIERE – Ingénieur de recherche HDR (Université Aix Marseille) – Compétences : toxicologie génétique.

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur de recherche toxicologue – CNRS - Compétences : toxicologie, réglementation, santé et sécurité au travail, évaluation des risques.

Mme Cécile QUANTIN – Professeure d'université (Université Paris Sud) – Compétences : contamination des sols, traçage isotopique, métaux, HAP, géochimie environnementale

Mme Sophie ROBERT – Expert assistance conseil en risques chimiques et toxicologiques en santé au travail (INRS, Paris) – Compétences : réglementation produits chimiques et biocides, prévention risques chimiques professionnels, sécurité des travailleurs, études de filière.

Sylvaine RONGA-PEZERET – Médecin toxicologue, évaluateuse de risques sanitaires (EDF - Service des Etudes Médicales) – Compétences : médecine, toxicologie, évaluation de risques.

Mme Sylvie ROSSET – Professeure des Universités (Université Picardie Jules Verne) – Compétences : chimie analytique et évaluation des risques.

M. Bernard SALLES – Professeur émérite de l'Université de Toulouse - Compétences : toxicologie, environnement et santé, cancérogenèse, NAMs

Mme Pascale TALAMOND - Ingénierie (IRD, ISE-M, Université de Montpellier II) – Compétences : chimie de la biologie, chimie de l'environnement, caractérisation chimique, biomarqueurs des activités anthropiques.

Mme Paule VASSEUR – Professeure de toxicologie émérite de l'Université de Lorraine, chercheur toxicologue écotoxicologue - Compétences : toxicologie, santé publique, santé environnement, évaluation des risques sanitaires.

Mme Catherine VIGUIE – Directrice de recherche, vétérinaire (INRAE) - Compétences : endocrinologie, perturbateurs endocriniens, toxicologie, pharmacologie.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique, contribution scientifique et validation

Mme Johanna BERNERON - Cheffe de projets scientifiques – Direction de l'évaluation des risques, Unité REACH, CLP, PE

Mme Juliette DOCHEZ-ARNAULT - Chargée de projets scientifiques – Direction de l'évaluation des risques, Unité REACH, CLP, PE

Mme Elodie PASQUIER – Adjointe à la Cheffe de l'Unité REACH, CLP, PE.

Agents de l'Unité Physico-Chimie et Méthodes d'analyse des Produits Réglementés (Direction de l'Evaluation des Produits Réglementés)

Secrétariat administratif

Agents du Service d'Appui à l'Expertise (Direction de l'Evaluation des Risques).