

Maisons-Alfort, le 6 mai 2003

## AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

**relatif à l'emploi du 4,4'-dichloro-2-hydroxydiphényléther dit « diclosan » en tant que substance active d'un produit commercial destiné à être utilisé comme biocide à des concentrations comprises entre 0,3 et 2 % (soit 0,09 et 0,6 % de « diclosan ») dans des produits servant au nettoyage de matériaux au contact des denrées alimentaires**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 13 novembre 2000 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes d'une demande d'avis relatif à l'emploi du 4,4'-dichloro-2-hydroxydiphényléther dit « diclosan » en tant que substance active d'un produit commercial destiné à être utilisé comme biocide à des concentrations comprises entre 0,3 et 2 % (soit 0,09 et 0,6 % de « diclosan ») dans des produits servant au nettoyage de matériaux au contact des denrées alimentaires.

Après consultation des Comités d'experts spécialisés (CES) « Matériaux au contact des denrées alimentaires » pour l'évaluation de la toxicité du produit et « Microbiologie » pour l'évaluation de l'efficacité antimicrobienne et de la résistance microbienne tenus respectivement le 30 avril 2002 et le 18 février 2003, l'Afssa rend l'avis suivant :

### CONSIDÉRANT LA NATURE DU « DICLOSAN »

Considérant la dose d'emploi du produit commercial évalué comprise entre 0,3 et 2 % dans les produits servant au nettoyage de matériaux au contact des denrées alimentaires ;

Considérant que ce produit est composé de 30 % de « diclosan » de 4,4'-dichloro-2-hydroxydiphényléther de pureté supérieure à 99 % et de 70 % de 1,2-propylèneglycol ;

Considérant la définition d'une substance biocide selon la directive 98/8/CE dite « biocide » du 16 février 1998 ;

Considérant que selon la directive sus-citée, cette substance devrait être incluse dans les produits de type 4 : désinfectants pour les surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux ;

### CONSIDÉRANT L'ÉVALUATION DES DONNÉES TOXICOLOGIQUES

Considérant que le « diclosan » est peu toxique après une administration unique par voie orale ou cutanée chez les rongeurs ( $DL_{50} > 2000$  mg/kg de poids corporel) ;

Considérant que le « diclosan » n'est pas irritant pour la peau mais qu'il est sévèrement irritant pour les yeux ;

Considérant que le potentiel génotoxique, en particulier l'effet clastogène observé *in vitro* n'est pas démontré *in vivo* (tests du micronucleus chez la souris et de la synthèse non programmée de l'ADN chez le rat) et que la substance ne présente donc pas de risque génotoxique ;

Considérant la dose sans effet adverse de 150 mg/kg/jour et la dose sans effet de 50 mg/kg/jour ;

Considérant que le « diclosan » est employé dans un produit destiné au nettoyage des paillasses ou de la vaisselle, que les risques liés à cette utilisation sont dus à l'ingestion des

résidus pouvant persister sur ces matériaux et pouvant être transmis aux aliments et donc que la dose interne calculée par les experts est de  $32.10^{-7}$  mg/kg/jour ;

Considérant une marge de sécurité (dose sans effet adverse/dose interne) pour le consommateur au moins égale à  $4,7.10^7$  par rapport à la dose sans effet adverse chez le rat ;

Considérant que le CES « Matériaux au contact des denrées alimentaires » estime, au vu de ces arguments, que l'emploi du produit commercial évalué en tant que produit antimicrobien dans les liquides ou poudres de lavage des matériaux entrant au contact des aliments présente un risque acceptable d'un point de vue toxicologique ;

#### **CONSIDERANT L'ÉVALUATION DES DONNÉES MICROBIOLOGIQUES**

##### **I. CONSIDERANT EN PREMIER LIEU L'EFFICACITÉ DU « DICLOSAN »**

Considérant que l'ensemble des tests proposés par le pétitionnaire a été réalisé, tant pour l'évaluation de l'efficacité que pour l'induction de résistance aux agents antimicrobiens, dans le cadre de l'ajout de la substance active dans des formules type « liquide vaisselle » ;

##### **Considérant le spectre d'activité du « diclosan »**

Considérant que le spectre d'activité du « diclosan » est le suivant :

- les bactéries à Gram positif sont inhibées pour une gamme de concentrations de 0,1 à 50 ppm,
- les bactéries à Gram négatif sont inhibées pour une gamme de concentrations de 1 à 25 ppm,
- la concentration minimale inhibitrice est de 30 ppm pour les levures et de l'ordre de 150 ppm pour les moisissures,
- la concentration minimale inhibitrice est de 500 ppm pour *Pseudomonas aeruginosa* ;

Considérant que, dans les conditions d'emploi du « diclosan » prévues par le pétitionnaire, la concentration de substance active est de 12 ppm ; considérant que cette valeur est insuffisante pour *Enterococcus hirae*, *Enterococcus faecalis*, *Yersinia enterocolitica*, *Pseudomonas aeruginosa*, les levures et moisissures et limite pour *Listeria monocytogenes* ;

##### **Considérant la réalisation de tests à l'éponge**

Considérant que, les souches retenues pour cette expérimentation (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*) sont très sensibles au test proposé par le pétitionnaire mais que ces souches ne sont pas représentatives du secteur alimentaire ; considérant à cet égard que les souches *L. monocytogenes*, *Y. enterocolitica*, *E. faecalis* et *P. aeruginosa* auraient été plus représentatives de ce secteur ;

Considérant que la réalisation de ce test nécessite l'emploi d'un neutralisant dont l'objectif est de bloquer l'activité du produit antibactérien et ainsi de révéler une activité bactéricide ; considérant que lors des essais réalisés par le pétitionnaire, il manque un témoin permettant d'apprécier la capacité neutralisante du neutralisant choisi, ce qui aurait permis d'affirmer sans ambiguïté cette activité bactéricide et non bactériostatique ; considérant ainsi que le pétitionnaire n'apporte pas la preuve de l'efficacité de la formulation dans cet essai ;

##### **Considérant la réalisation du test d'empreinte**

Considérant que l'étude fournie par le pétitionnaire démontre une activité résiduelle sur le bout des doigts après trempage dans une solution de « diclosan » et ceci vis-à-vis de souches sensibles (*Escherichia coli* et *S. aureus*) ;

Considérant cependant, que ce test ne semble pas pertinent pour évaluer l'efficacité du produit dans son contexte d'utilisation présumé puisque l'intérêt de ce test est limité à démontrer l'efficacité de savons ou de désinfectants pour les mains ;

**Considérant l'évaluation de l'efficacité du « diclosan » par le test de suspension de détermination de l'activité bactéricide (test normalisé par le CEN : EN 1276)**

Considérant que le pétitionnaire ne peut revendiquer une conformité du produit à la norme EN 1276 puisque le produit n'est pas actif sur *P. aeruginosa* (une des 4 souches obligatoires à la validation de ce test) ;

**II. CONSIDERANT EN DEUXIEME LIEU LA POSSIBILITE D'INDUCTION DE RESISTANCE BACTERIENNE DU « DICLOSAN »**

Considérant que, dans le cas du « diclosan », l'absence de recul et d'expérimentation sur ce produit, commercialisé depuis mai 2000, ne permet pas à ce jour de démontrer l'existence de résistance bactérienne induite ;

Considérant cependant que son homologue, le « triclosan » (2,4,4'-trichloro-2-hydroxydiphényléther), entraîne des résistances croisées avec des antibiotiques ; considérant que ces résistances sont portées par des gènes plasmidiques par les espèces *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* et font de ce produit un sujet de controverse au regard de la question de la transmission de résistances<sup>1</sup> ;

Considérant que l'emploi de produits désinfectants dans le cadre du nettoyage des matériaux pouvant entrer au contact des denrées alimentaires fait l'objet de réserves dans la mesure où :

- une résolution du Conseil de l'Europe AP(96)3 du 2 octobre 1996 sur l'usage domestique des désinfectants chimiques considère que cet usage doit être limité à des cas exceptionnels,
- une recommandation du Conseil de la Commission européenne du 15 novembre 2001 relative à l'utilisation prudente des agents antimicrobiens préconise la mise en place de meilleures stratégies en matière d'hygiène permettant de limiter la propagation de bactéries résistantes,
- un avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 22 octobre 1990 recommande de ne pas utiliser de désinfectant dans les produits de lavage de la vaisselle ménagère car cet usage est considéré comme inutile ;

Considérant que le CES « Microbiologie » émet un avis défavorable en ce qui concerne l'emploi du « diclosan » dans les produits de nettoyage de matériaux pouvant entrer au contact des denrées alimentaires sur la base des arguments suivants :

- les techniques utilisées par le pétitionnaire sont imprécises ou inadaptées au regard des objectifs visés,
- l'efficacité du « diclosan » n'a été démontrée ni dans l'utilisation envisagée, ni sur les micro-organismes rencontrés le plus souvent en industrie agro-alimentaire,

<sup>1</sup> Tambe SM, Sampath L, Modak SM. 2001. In vitro evaluation of the risk of developing bacterial resistance to antiseptics and antibiotics used in medical devices. *J Antimicrob Chemother* ;47(5):589-98  
 Schweizer HP. 2001. Triclosan: a widely used biocide and its link to antibiotics. *FEMS Microbiol Lett* 7;202(1):1-7  
 Chuanchuen R, Beinlich K, Hoang TT, Becher A, Karkhoff-Schweizer RR, Schweizer HP. 2001. Cross-resistance between triclosan and antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* is mediated by multidrug efflux pumps: exposure of a susceptible mutant strain to triclosan selects *nfxB* mutants overexpressing *MexCD-OprJ*. *Antimicrob Agents Chemother* ;45(2):428-32  
 Heath RJ, Rock CO. 2000. A triclosan-resistant bacterial enzyme. *Nature* 13;406(6792):145-6  
 Russell AD, Suller MT, Maillard JY. 1999. Do antiseptics and disinfectants select for antibiotic resistance? *J Med Microbiol* ; 48(7):613-5  
 Suller MT, Russell AD. 1999. Antibiotic and biocide resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococcus. *J Hosp Infect* ;43(4):281-91  
 McMurry LM, Oethinger M, Levy SB. 1998. Overexpression of *marA*, *soxS*, or *acrAB* produces resistance to triclosan in laboratory and clinical strains of *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett* 15;166(2):305-9  
 Cookson BD, Farrelly H, Stapleton P, Garvey RP, Price MR. 1991. Transferable resistance to triclosan in MRSA. *Lancet* 22;337(8756):1548-9  
 Uhl S. 1993. Triclosan-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 24;342(8865):248

- au travers des essais réalisés par le pétitionnaire, le « diclosan » montre une efficacité antimicrobienne limitée et il ne passerait que difficilement ou pas les tests des normes françaises ou européennes, aux concentrations recommandées par le pétitionnaire. La dose proposée dans les formulations type serait donc à reconsidérer dans le cadre de l'évaluation des risques concernant les résidus susceptibles de se retrouver sur les surfaces en contact avec les aliments,
- il existe une forte suspicion concernant la capacité du « diclosan » d'induire des résistances bactériennes croisées avec d'autres agents antimicrobiens,

**EN CONCLUSION ET SUR LE FONDEMENT DES CONSIDERANTS CI-DESSUS**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments émet un avis défavorable à l'emploi du 4,4'-dichloro-2-hydroxydiphényléther dit « diclosan » en tant que substance active d'un produit commercial destiné à être utilisé comme biocide à des concentrations comprises entre 0,3 et 2 % (soit 0,09 et 0,6 % de « diclosan ») dans des produits servant au nettoyage de matériaux au contact des denrées alimentaires.

Par conséquent et concernant les suites envisagées, l'Afssa est défavorable à l'inscription de ce composé pour l'utilisation proposée par le pétitionnaire dans la liste des constituants biocides autorisés en France ainsi qu'à la transmission auprès de la Commission européenne d'une recommandation d'inscription du 4,4'-dichloro-2-hydroxydiphényléther à l'annexe I, IA ou IB, de la directive 98/8/CE.

**Martin HIRSCH**