Conseil
Supérieur de la Santé

RISQUES SANITAIRES LIÉS AUX MASQUES BUCCAUX EN TISSU TRAITÉS AVEC UN BIOCIDE À BASE D'ARGENT DANS LE CADRE DE LA PROTECTION CONTRE UNE INFECTION PAR LE SARS-COV-2

JUILLET 2021
CSS N° 9654

.be

DROITS D'AUTEUR

Service public Fédéral de la Santé publique, de la Sécurité de la Chaîne alimentaire et de l'Environnement

Conseil Supérieur de la Santé
Place Victor Horta 40 bte 10
B-1060 Bruxelles

Tél.: 02/524 97 97
E-mail: info.hgr-css@health.belgium.be

Tous droits d'auteur réservés.
Veuillez citer cette publication de la façon suivante:
Conseil Supérieur de la Santé. Risques sanitaires liés aux masques buccaux en tissu traités avec un biocide à base d'argent dans le cadre de la protection contre une infection par le SARS-CoV-2. Bruxelles: CSS; 2021. Avis n° 9654.

La version intégrale de l'avis peut être téléchargés à partir de la page web: **www.css-hgr.be**

Cette publication ne peut être vendue

Conseil
Supérieur de la Santé

AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9654

Risques pour la santé liés aux tissus utilisés dans les masques buccaux traités avec un biocide à base d'argent pour se protéger de l'infection par le COVID-19

In this scientific advisory report, which offers guidance to public health policy-makers, the Superior Health Council of Belgium provides a risk assessment of textile face masks treated with a silver-based biocide for protection against SARS-CoV-2 infection.

This report aims at providing policy makers with guidance on the handling of and the scientific research on textile face masks.

Version validée par le Collège du
7 juillet 2021

I INTRODUCTION ET QUESTIONNEMENT

Suite à un rapport intermédiaire de l'enquête AgMask sur les masques communautaires distribués par le gouvernement belge, le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a reçu le 15 janvier 2021, une double demande d'avis de la part du ministre fédéral des Affaires sociales et de la santé publique.

Ces recherches AgMask sont menées par Sciensano. Elle vise à évaluer les éventuels risques sanitaires pour l'homme, causés par le port de tels masques traités à l'argent en raison de ses propriétés antimicrobiennes.

Le rapport intermédiaire montre que l'argent et le dioxyde de titane, peuvent être trouvés sous différentes formes physiques et également sous forme de nanoparticules, dans les fibres des masques concernés. Dans la première partie de la demande d'avis, le ministre demande donc au CSS de réunir des experts pour une analyse des risques pour la santé, qui découlent d'une exposition par inhalation prolongée à travers de tels masques. Cette question sera traitée parallèlement à la recherche en cours sur Sciensano.

La deuxième partie de la demande d'avis, demande une audition auprès de l'unité Biocides du SPF Santé publique, sécurité de la chaîne alimentaire et environnement (SPF SPSCAE) et un examen des mesures à prendre concernant les masques restants que l'on peut trouver en pharmacie.

Un courriel du 19 février 2021 du cabinet du ministre des Affaires sociales et de la santé publique, indiquait que la pression pour communiquer sur le sujet des masques buccaux était très forte et qu'il fallait agir plus rapidement. Pour cette raison, le concept d'audition a été abandonné au profit d'une concertation avec les experts, à laquelle ont participé un représentant de Sciensano et un représentant du SPF SPSCAE.

Les conclusions essentielles de cette concertation ont été transmises au ministre des Affaires sociales et de la santé publique le 23 février 2021, par le biais d'un avis communiqué par lettre (CSS, 2021).

Le présent avis développe cette lettre d'avis urgente, en y ajoutant un contexte scientifique et les références correspondantes.

II CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

L'avis du CSS se limite à fournir une évaluation scientifique des risques (*Risk Assessment*). La gestion des risques *(Risk Management)* et la communication des risques *(Risk Communication)* relèvent de la compétence des autorités publiques chargées de la mise en œuvre. Les décisions relatives aux mesures correctives à prendre ne relèvent donc pas de la compétence du CSS. Les déclarations faites à cet égard ont un caractère consultatif. Cela s'applique notamment aux conseils demandés sur les mesures à prendre concernant les stocks, etc.

Le CSS formule les conclusions suivantes :

- Les masques buccaux sont un article traité avec un biocide TP9 à base de nitrate d'argent. L'argent se présente sous forme d'argent ionique (Ag^+), d'argent métallique (Ag^0) et de nanoparticules.
- En tant que biocide, l'argent TP9 est autorisé dans l'UE et approuvé en Belgique. Cependant, il est important, dans l'utilisation spécifique des masques buccaux, de tenir compte de la toxicité spécifique des différentes formes physico-chimiques de l'argent (ions d'argent ou sous forme de nanoparticules) et du degré d'inhalation. L'argent des masques Avrox est lié à un polymère polyanionique qui lie les cations argent et les libère progressivement (« *slow release* »). Compte tenu de l'incertitude qui entoure certains facteurs de risque (la forme chimique de l'argent, la toxicité du nano-argent, la cinétique de libération de l'argent par les masques, etc.), la reconnaissance actuelle de ces produits doit être considérée avec précaution. Le CSS décide donc de procéder avec prudence dans l'utilisation de ces masques, en attendant (1) plus d'informations scientifiques sur l'exposition et la forme d'exposition de l'argent au niveau du système respiratoire de l'utilisateur et (2) l'évaluation toxicologique spécifique du nano-argent. Cette question devrait être clarifiée au niveau européen.
- Le dioxyde de titane est utilisé comme additif aux fibres synthétiques, p.e. comme agent de matage. C'est une substance génotoxique et probablement cancérigène (catégorie 2B). La présence de dioxyde de titane dans les tissus des masques buccaux peut représenter un risque s'il est libéré massivement par inhalation. Cependant, cette libération est faible car la littérature indique une libération très faible même dans des conditions expérimentales très agressives (tests d'abrasion, lavage extrême). Il n'est actuellement pas possible de déterminer scientifiquement que l'exposition potentielle par inhalation, très limitée, ne présente pas de risque. Même en cas d'absorption perorale, un effet génotoxique ne peut être exclu (*Safety assessment of titanium dioxide*, E171 (EFSA, 2021)).

Cela conduit ensuite aux conclusions suivantes :

- Il ne peut être exclu que lors de l'utilisation des masques buccaux Avrox, les seuils toxicologiques puissent être dépassés, mais ce risque doit être relativisé compte tenu des nombreuses incertitudes concernant le degré d'exposition et de l'approche toxicologique conservatrice.
- Bien qu'il s'agisse d'une opinion d'experts plus que d'un constat scientifique solide, il est clair que le risque potentiel de nuisance pour la santé, lié à l'utilisation de masques buccaux, ne l'emporte pas sur leur bénéfice d'utilisation pour contrôler une contamination par le COVID-19.
- L'utilisation de masques susceptibles d'induire l'inhalation de dioxyde de titane est contre-indiquée, sauf lorsqu'ils constituent le seul moyen disponible pour prévenir l'infection par le COVID-19.

Plus précisément, les suggestions suivantes peuvent être faites :

- Bien qu'un traitement biocide des masques buccaux présente certains avantages pour prévenir l'infection du porteur par des microbes et des champignons, on peut se demander si un tel traitement est toujours nécessaire.
- Il est recommandé de ne pas utiliser de textiles contenant du dioxyde de titane dans la fabrication des masques buccaux.
- Compte tenu des incertitudes qui subsistent actuellement, et dans l'attente de plus d'informations scientifiques (p.e. l'étude AgMask) concernant la question des nanoparticules et la présence de dioxyde de titane, il n'est actuellement pas recommandé d'utiliser les stocks de masques Avrox. Il s'agit toutefois d'une décision de gestion des risques *Risk Management*.
- Les masques de *Tweeds&Cotton* en stock, sont encore inutilisés. En l'absence d'informations sur leur composition, il est recommandé de ne pas les utiliser pour l'instant et d'attendre les résultats des analyses.
- Comme il y a encore beaucoup d'incertitudes quant à la sécurité d'utilisation, les masques restants dans les pharmacies pourraient ne pas être distribués dans l'attente d'informations supplémentaires (étude AgMask).
- L'utilisation des masques actuellement en circulation, et vendus par des sociétés privées, n'a pas fait l'objet d'une enquête sur leur traitement éventuel avec des biocides, et sur la présence de dioxyde de titane.
- Il est nécessaire d'informer les utilisateurs de masques, sur le traitement des masques avant, pendant et après leur utilisation.
- Il est encore nécessaire de mener des recherches scientifiques considérables sur la toxicité des biocides et des autres substances toxiques, qui peuvent être présentes dans les masques buccaux. Cela concerne e.a. :
    - La forme physico-chimique sous laquelle l'argent et les autres produits apparaissent dans les masques (espèces (Ag^0 ou Ag^+)), taille et forme des particules) et leurs transformations éventuelles au cours de l'utilisation,
    - la toxicité par inhalation de ces différentes formes,
    - le degré de libération de ces produits par les masques,
    - l'influence de l'utilisation du masque et d'autres facteurs influençant la libération de la substance active.

Mots clés et MeSH *descriptor terms*[1]

MeSH terms*	***Keywords***	***Sleutelwoorden***	**Mots clés**	***Schlüsselwörter***
Covid-19	*Covid-19*	*Covid-19*	Covid-19	*Covid-19*
pandemics	*pandemic*	*pandemie*	pandémie	*Pandemie*
nanoparticles	*nanoparticles*	*nanodeeltjes*	nanoparticules	*Nanopartikel*
silver	*silver*	*zilver*	argent	*Silber*
titanium dioxide	*titanium dioxide*	*titaandioxide*	dioxyde de titane	*Titandioxid*
textiles	*textile*	*textiel*	textile	*Textilwaren*
masks	*face mask*	*mondmasker*	masque buccal	*Gesichtsmaske*
-	*human exposure*	*humane blootstelling*	exposition humaine	*menschliche Exposition*
toxicity	*toxicity*	*toxiciteit*	toxicité	*Toxizität*
-	*biocide*	*biocide*	biocide	*Biozid-Produkt*

[1] Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisés du scope de l'avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».

III METHODOLOGIE

Après analyse de la demande, le Collège et le président du groupe de travail *ad hoc* ont identifié les expertises nécessaires. Sur cette base, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué, au sein duquel des expertises en toxicologie, nanotoxicologie, pneumologie, maladies respiratoires, exposition humaine et ingénierie textile étaient représentées. Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale d'intérêts et une déclaration *ad hoc* et la Commission de déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique, publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière (*peer-reviewed*), ainsi que sur l'opinion des experts.

Après approbation de l'avis par le groupe de travail, le Collège a validé l'avis.

IV ÉLABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations

AhR	*aryl hydrocarbon receptor* - récepteur d'aryl d'hydrocarbone
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
BfR	*Bundesinstitut für Risikobewertung* (Institut fédéral pour l'évaluation des risques)
Covid-19	Maladie à coronavirus 2019
ECHA	*European Chemicals Agency* - Agence européenne des produits chimiques
EFSA	*European Food Safety Authority* - Autorité européenne de sécurité des aliments
FDA	*U.S. Food and Drug Administration*
FFP	*Filtering Facepiece Particals* - Filtrage des particules de la pièce faciale
SPF	Service public fédéral
SPF SPSCAE	Service public fédéral Santé publique, sécurité de la chaîne alimentaire et environnement
CSS	Conseil supérieur de la santé
ICP-OES	*Inductive Coupled Plasma - Optical Emission Spectrometry* - Plasma à couplage inductif - Spectrométrie d'émission optique
LOAEL	*lowest observed adverse effect level* - niveau le plus bas d'effets indésirables observés
NOAEL	*no observed adverse effect level* - pas d'effets indésirables observés
EPI	Équipement de protection individuelle
PBS	*phosphate buffered saline* - solution saline tamponnée au phosphate
p.o.	*per os*
TP	Type de produit
CER	Comité d'évaluation des risques
SARS-CoV-2	Syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus 2
STEM-EDX	*Scanning Transmission Electron Microscopy - Energy Dispersion* - Microscopie électronique à transmission à balayage - Dispersion d'énergie
TiO_2	dioxyde de titane
TPA	12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate
OMS	Organisation mondiale de la santé

1. Masques buccaux en tissu pour la protection contre l'infection Covid-19

Les masques buccaux, sont destinés à compléter les mesures de protection, visant à prévenir la propagation de maladies (comme la COVID-19) dans la population, en combinaison avec l'hygiène des mains et les règles de distanciation sociale (www.info-coronavirus.be). Ils font l'objet de nombreuses questions concernant leur utilité, leur utilisation, les matériaux utilisés, les tests de leur efficacité (Ming Hui Chua et al, 2020 ; Palmieri et al, 2021) ainsi que la certification de ces tests (Centexbel, 2020). Il est important de pouvoir distinguer clairement les différents types de masques :

1. Masques artisanaux : ne sont pas fabriqués en série.
2. Masques communautaires : ils sont fabriqués en série, à partir de matériaux qui ont prouvé leur fonction spécifique.
3. Masques buccaux médicaux (ou masques buccaux chirurgicaux) : doivent répondre à toutes les exigences prévues par le règlement (UE) 2017/745 / directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux (http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj).
4. EPI FFP2 (*Filtering Facepiece Particals* 2) et masques buccaux FFP3 : sont des équipements de protection individuelle (EPI). Ceux-ci doivent répondre à toutes les exigences prévues par le règlement (UE) 2016/425 relatif aux équipements de protection individuelle. Ces masques protègent l'utilisateur des particules.

Les masques communautaires, réutilisables ou non, sont soumis à des exigences minimales de confection, d'entretien et d'utilisation destinées à réduire le facteur de risque de transmission générale de l'agent infectieux (NBN/DTD, 2020). Le port des masques est limité à un maximum de 4 heures, et a pour but de former une barrière, afin de rendre plus difficile une éventuelle contamination par des agents pathogènes, par le nez et/ou la bouche, tant pour le porteur du masque que pour une personne se trouvant à proximité immédiate.

Les masques communautaires et artisanaux peuvent être constitués d'une ou plusieurs couches et sont fabriqués en tissu (textile, p.e. non tissé, tissé, tricot, etc.) avec ou sans revêtement. Le masque communautaire garantit son efficacité pendant toute sa durée de vie. Le fabricant doit fournir toute la documentation nécessaire. Les matériaux utilisés pour les masques doivent garantir une performance optimale pendant toute la durée de vie du masque. La durée de vie est spécifiée par le fabricant.

Les matériaux qui peuvent entrer en contact avec la peau de l'utilisateur ne doivent pas présenter de risque d'irritation ou d'effets néfastes pour la santé. Il ne doit pas non plus y avoir de produits chimiques et/ou de colorants nocifs. Le traitement avec un revêtement biocide ne devrait pas avoir d'effets néfastes sur la santé en cas d'exposition par inhalation. Les biocides peuvent perdre leur efficacité après le lavage et le séchage, et sont soumis au règlement (UE) n° 528/2012 concernant la mise à disposition sur le marché, et l'utilisation des produits biocides.

Les masques communautaires doivent être testés selon différents critères (NBN EN 149:2001+A1:2009 ; AFNOR SPEC S76-001:2020). L'efficacité doit être démontrée par un test de résistance de l'attache principale, un test de capacité de filtration des particules solides et liquides et un test de perméabilité à l'air.

2. Masques buccaux communautaires de l'État fédéral, achetés par le Département de la défense

Au total, 18 millions de masques communautaires ont été achetés pour la population belge en 2020. Par l'intermédiaire des grossistes, 12 millions de masques ont été livrés aux pharmacies pour être distribués à la population (1 masque par personne). Après récupération des masques non livrés et en tenant compte des distributions supplémentaires, il y a actuellement environ 6,5 millions de masques en stock. Le nombre de masques qui n'ont pas encore été distribués aux pharmacies n'est pas connu. Deux entreprises ont fourni les masques : Avrox et *Tweeds&Cotton*. Seuls les masques Avrox ont été mis en circulation.

Le ministère de la Défense s'est chargé d'effectuer un contrôle qualitatif et quantitatif de l'approvisionnement. Cependant, le CSS ne connaît pas les critères d'acceptation et ne sait pas si la présence de biocides est un critère de qualité.

En juin 2020, le service Biocides du SPF SPSCAE a appris par la presse que ces masques avaient été traités avec un biocide et a contacté le ministère de la Défense. Sur la base des informations fournies, le service Biocides a émis un avis confirmant que le traitement des masques avec du nitrate d'argent est conforme à la législation sur les produits biocides RPB 528/201 et que le traitement est considéré comme un TP9 (Type de produit 9) : agent de conservation des textiles.

En ce qui concerne cette reconnaissance, il y a eu initialement une certaine confusion car il faut faire une distinction entre un « article traité » et un « biocide ». Dans le cas spécifique des masques buccaux, où une substance active biocide a été ajoutée, cela n'est pas toujours facile à réaliser, car cela peut impliquer deux types d'utilisation des biocides différents :

- Article traité : incorporation d'une substance (TP9) dans la fibre textile, afin de protéger le textile lui-même contre toute forme de détérioration (p.e. moisissure, odeur).
- Biocide : incorporation d'une substance (TP2) dans la fibre du textile, pour apporter un effet biocide primaire à la substance destinée à détruire, dissuader ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles (p.e. le virus COVID-19, la grippe, etc.).

Étant donné que l'activité de l'argent en tant que virucide est limitée, et que l'objectif principal est de protéger les masques de l'altération, le biocide est considéré comme un TP9 et la première définition peut donc être utilisée.

3. L'approbation des masques buccaux traités avec un biocide contenant de l'argent

Les masques Avrox sont composés de 3 couches de tissu : (1) une couche extérieure (100 % polyester), (2) une couche intermédiaire (60 % polyester et 40 % coton) et (3) une couche intérieure (60 % polyester et 40 % coton). La couche intermédiaire et la couche interne contiennent des nanoparticules d'argent selon l'étude AgMask (Sciensano, 2020).

La fiche technique du *Silvadur 930 Antimicrobial* (Dow, 2015), qui est indiqué comme le biocide utilisé des masques Avrox, montre que les ions argent déterminent l'action biocide. La technologie Silvadur est basée sur un polymère polyanionique qui fixe et libère progressivement les cations d'argent (Ag^+). L'argent doit donc plutôt être présent sous une forme ionique. Cependant, l'étude AgMask montre aussi clairement la présence de particules d'Ag (nano). Avec la méthodologie utilisée dans cette étude, la présence d'ions argent n'a pas pu être mesurée. Les nanoparticules ont des propriétés chimiques spécifiques et très réactives, qui peuvent entraîner des risques supplémentaires (ECHA, 2020).

Il est important de tenir compte, plus loin dans l'avis, de la toxicité (spécifique) des différentes formes physico-chimiques de l'argent. Des questions subsistent sur la toxicité des ions argent et des nanoparticules d'argent par inhalation (Schneider, 2017). Le service Biocides, responsable de la reconnaissance de l'autorisation des biocides sur le marché belge, s'interroge sur le fait que, pour les nanoparticules, des valeurs limites (*endpoints*) n'ont toujours pas été évaluées au niveau du Comité d'évaluation des risques (CER) de l'ECHA (Agence européenne des produits chimiques) (ECHA, 2020).

4. Toxicité de la présence de biocides à base d'argent dans les masques oraux

L'exposition à l'argent peut donner lieu à des effets toxiques (CLH, 2020 ; NIOSH, 2015). Aucun effet négatif grave sur la santé humaine, n'est attendu pour une exposition à court terme (Sung et al, 2009). Le Centre antipoison n'a pas, non plus, reçu de notification de ce type. Il reste néanmoins important de tenir compte, plus loin dans l'avis, de la toxicité (spécifique) des différentes formes physico-chimiques de l'argent. Des questions subsistent sur la toxicité des ions argent et de l'argent métallique sous forme nanoparticulaire par inhalation (Singh et al, 2017 ; Theodorou et al, 2014 ; Rodriguez-Garraus et al, 2020 ; Sung et al, 2009).

Ji & Ju (2012) ont trouvé un NOAEL (*no observed adverse effect level*) pour les nanoparticules d'argent dans une étude d'inhalation de 90 jours - rat, subchronique, 6 h/jour, 5 jours par semaine, 13 semaines - et ont trouvé 100 µg/m³. Ils ont développé un modèle pour la transition du rat à l'homme et ont trouvé un NOAEL de 59 µg/m³ pour les humains. Calculé pour une personne adulte théoriquement exposée pendant 8 heures à des nanoparticules d'argent correspondant à 10 m³ d'air inhalé, cela correspond à une exposition corporelle maximale totale de 0,590 mg/8 heures. Une exposition de 6 h/24 h et 5 jours/7 jours donne alors 100 x 6/24 x 5/7 = 18 µg/m³.

Selon Kim et al (2010), la NOAEL pour le rat lors d'une administration p.o. (*per os*) de 90 jours de 3 doses de nanoparticules d'argent (30, 125 et 500 mg/kg) est égale à 30 mg/kg et la LOAEL (*lowest observed adverse effect level*) est égale à 125 mg/kg. Aucune valeur n'est donnée pour les humains.

L'OMS (Organisation mondiale de la santé) (OMS, 2003) a déterminé que la NOAEL pour le grand public (c'est-à-dire l'exposition à toutes les sources) de l'argent métallique était de 5 µg/kg pc/jour, ce qui équivaut à 0,35 mg/jour pour un adulte pesant 70 kg (OMS, 2003). Pour les travailleurs de l'industrie de l'argent, la valeur seuil pour l'argent métallique est de 0,1 mg/m³ (soit 1,0 mg/jour) et de 0,01 mg/m³ (soit 0,1 mg/jour) pour les sels d'argent.

De nombreux aspects déterminent la libération et la toxicité de l'argent des masques buccaux :

- Dimensions des nanoparticules : les particules de plus petites dimensions (10 - 20 nm) s'avèrent plus toxiques que les plus grandes en raison d'une surface relative plus importante et d'une libération plus rapide des ions (Lee & Jun, 2019).
- Certaines données sur la toxicologie figurent dans une présentation de la FDA (États-Unis *Food and Drug Administration*), (Boudreau et al, 2016).
- Une revue très complète des effets des nanoparticules d'argent est donnée par Ferdous et Nemmar (2020). Les nanoparticules d'argent sont stockées dans le cerveau et les testicules. Les organes « sensibles » sont le foie et les reins. Le rein féminin contient deux fois plus de particules que le rein masculin.

5. Libération d'argent lors de l'utilisation de masques buccaux traités

En ce qui concerne l'exposition chronique, il existe une étude en France de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) sur des masques traités avec des zéolites d'argent et de cuivre (ANSES, 2015). Les masques buccaux Avrox et les masques buccaux étudiés par l'ANSES utilisent tous deux des systèmes conçus pour obtenir une libération progressive (*slow release*) des ions argent. Cependant, ces systèmes sont différents :

- Avrox utilise la technologie Silvadur basée sur un polymère polyanionique qui fixe l'Ag^+.
- La technologie utilisée pour les masques étudiés par l'ANSES est basée sur une zéolite contenant des ions d'argent.

L'évaluation des risques de ces deux types de masques est donc différente. Le rapport de l'ANSES indique, par exemple, que la taille des pores de la zéolite, ne permet que la libération des ions argent, et empêche la libération des nanoparticules d'argent, si elles se forment, dans la zéolite.

L'évaluation du risque d'exposition par inhalation dans l'étude de l'ANSES a été réalisée selon deux scénarios :

A. Une estimation du risque associé au port consécutif, le même jour, de deux masques neufs sans lavage préalable.
B. Une estimation du risque prenant en compte le port de masques préalablement lavés pendant 8 heures par jour (au moins une fois).

Dans le scénario A, le seuil toxicologique est dépassé. Il convient toutefois de relativiser ces chiffres, d'une part en raison des nombreuses incertitudes concernant l'exposition, et d'autre part parce qu'on ne s'attend pas à ce qu'un utilisateur ne porte que des nouveaux masques sans les avoir lavés au préalable. Dans le scénario B, aucun effet négatif sur la santé humaine n'est observé. Dans le cas d'un scénario « *extreme worst case* » décrit dans le présent avis, les risques ne peuvent être exclus compte tenu de toutes les incertitudes. L'ANSES recommande de tout faire au niveau européen.

Dans le projet AgMask, l'objectif est de déterminer correctement la quantité d'argent (sous toutes ses formes physiques) qui est libérée et peut être inhalée lors de l'utilisation des masques.

Actuellement, il n'est possible de faire qu'une estimation grossière et approximative, de la quantité d'argent pouvant être libérée par certains masques communautaires commercialisés, sur la base des rares données de la littérature. Les informations suivantes peuvent être utilisées à cette fin :

- Masque *high-tech* fabriqué au Vietnam - masque en tissu nano-argenté
- (https://nanosilverfabricmask.com/) :
    - Poids du masque : 18 - 20 kg/1 000 pièces, donc 18 - 20 g/masque.
    - (Masques pesés par nos soins : environ 8 g pour les masques à double couche).
    - Le masque comporte 2 ou 3 couches, mais probablement une seule couche est imprégnée d'argent. Supposons 3 couches.
    - Poids d'une couche : 6 g, en supposant que le poids des 3 couches est à peu près le même.
    - Teneur en argent : la société Acticoat indique que la teneur en argent est de 3,6 - 8,1 % p/p. Supposons que : 5 % p/p.
    - Le masque entier contient donc 6 g x 5 % = 0,3 g ou 300 mg.

- Pansement à l'argent 3M *Tegaderm Alginate* AG
- (https://www.3m.com/3M/en_US/company-us/all-3m-products/~/3M-Tegaderm-Alginate-Ag-Silver-Dressing/?N=5002385+3293321936&rt=rud) :
    - Rapport de 0,12 mg/cm² de masque, indépendamment du nombre de couches.
    - La surface totale du masque est de 17 x 9 cm (mesurée sur un masque rectangulaire) soit 153 cm².
    - Quantité totale d'argent dans le masque : 0,12 x 153 = 18,36 mg.
    - D'autre part, supposons les dimensions de la surface avec argent d'un masque : 6 x 6 cm ou 36 cm².
    - La quantité d'argent dans ce masque est donc de 0,12 x 36 = 4,32 mg.

- Masque facial CAXXA silver io (https://www.amazon.com/CAXXA-Washable-Reusable-Adjustable-Ear-Loop/dp/B087ZDJ5P4) (ce site est cependant un site commercial - Amazon) :
    - Constitué de 3 couches dont la couche extérieure est composée de 94 % de polyester et contient 6 % d'ions Ag (supposés p/p) exprimés en tant que « *silver ion fiber* ».
    - Supposons à nouveau : 1 masque pèse 18 grammes, 1 couche pèse 6 grammes, 6 % de 6 g = 0,36 g ou 360 mg.

- Barata-Silva et al (2021) :
    - Détermination de l'argent dans les masques buccaux commerciaux et découverte de 14 - 72 µg/g de tissu.
    - Pour un masque de 20 g, cela représente en moyenne 50 x 20 = 1 mg/masque.
    - Cette concentration est très faible par rapport aux autres études.

- Bianco et al (2015) ont déterminé la libération par 3 textiles commerciaux de couverture de plaies :
    - Acticot, un deuxième matériau contenant 20 % p/p d'argent métallique et un troisième contenant 3 % d'argent. Les quantités d'argent présentes dans les tissus sont indiquées dans le tableau suivant :

Table 1 The concentration of silver in the textile and in donor chambers after 24 hours of soaking

Ag concentration	Material 1 mean ± SD	Material 2 mean ± SD	Material 3 mean ± SD
Textile (mg/cm^2)	1.37±0.05	0.33±0.05	0.67±0.09
Textile (% w/w)	8.1±1.3	7.1±0.2	3.6±0.1
Donor fluid (µg/cm^2)	4.0±1.6	0.6±0.1	1.8±0.1
Donor fluid (µg/mL)	4.7±1.9	0.7±0.1	2.2±0.1

Abbreviations: SD, standard deviation; w/w, weight per weight.

    - Cette référence fournit donc une information sur la quantité d'argent dans les textiles.
    - Bien qu'il soit spéculatif de comparer des pansements pour le soin des plaies à des masques buccaux, on peut se faire une idée approximative des quantités d'argent présentes dans les masques. Par 100 cm² de masque, environ 100 mg d'argent peuvent être présents.

La teneur en argent des masques peut donc varier entre 1 mg et 360 mg par masque. Cependant, il n'existe pas de chiffres sur la libération d'argent par les masques buccaux en usage normal. Il existe quelques chiffres sur les quantités récupérées lorsque les masques sont incubés dans une solution saline tamponnée au phosphate (*phosphate buffered saline* - PBS) ou un milieu de culture. Cependant, ceci est moins pertinent pour la situation des masques buccaux.

Une partie de la variation de ces lectures peut s'expliquer par des difficultés d'analyse. Il est important de noter dans ce contexte que, à la connaissance du CSS, il n'existe pas de normes ou de directives certifiées pour l'extraction et la mesure de la quantité d'argent - et de dioxyde de titane - dans les masques buccaux. La comparaison de la quantité d'argent et de dioxyde de titane dans des sections de différents masques buccaux avec *Scanning Transmission Electron Microscopy – Energy Dispersion X ray spectrometry* (STEM-EDX) a confirmé qu'il existe une grande variation, qui ne peut pas être expliquée par la seule incertitude de mesure.

6. Risque pour la santé lié à l'utilisation de masques buccaux traités à l'argent

Si l'on suppose que les masques peuvent contenir jusqu'à 300 mg d'argent, le « *worst case scenario* » dans lequel tout l'argent est libéré en une journée, constitue un dépassement considérable de la limite fixée par l'OMS. Même si nous prenons la valeur la plus basse trouvée de 1 mg/masque (Bareta-Silva et al, 2021), la valeur de la norme est dépassée. Mais pour cela, il faut toutefois que tout l'argent soit libéré. Cette situation est cependant peu probable, car la procédure d'enduction est destinée à fixer l'argent aux fibres textiles. Les dépliants publicitaires indiquent que vous pouvez les laver jusqu'à 20 fois (!). Il est donc nécessaire de mener des recherches scientifiques sur ce sujet, afin d'avoir plus de clarté sur les risques sanitaires liés à l'utilisation de masques buccaux traités à l'argent.

Compte tenu de ces connaissances scientifiques limitées, tant sur la forme physique que sur le degré d'exemption, des incertitudes subsistent quant à l'exposition humaine et aux risques sanitaires liés à l'utilisation des masques. Dans ce contexte, les incertitudes résumées dans l'article du *Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)* sont très pertinentes *: «* Compte tenu de l'incertitude quant aux propriétés des nanomatériaux en matière de risques, le nouveau règlement précise que toute approbation d'une substance active biocide, n'inclura pas sa nanoforme, sauf si cela est spécifié, et qu'un dossier distinct devra généralement être soumis. » (Schäfer et al, 2013).

7. Cause de la présence de dioxyde de titane (TiO_2) dans les masques buccaux

Dans l'étude Sciensano (projet AgMask), la présence de particules de TiO_2 a été détectée dans des masques buccaux de différentes origines. Les mesures préliminaires ICP-OES (*Inductive Coupled Plasma - Optical Emission Spectrometry*) dans l'étude AgMask de Sciensano, par exemple, indiquent que dans les masques Avrox, 2041 mg de TiO2 par kg ou 106 µg/ cm2 sont détectées.

Le nano-TiO_2 est l'un des nanomatériaux les plus courants. Pigment-TiO_2 est un produit de base utilisé à l'échelle d'un million de tonnes/an. Les informations sur la libération du TiO_2 par les produits de consommation constituent donc une partie importante de l'analyse de l'exposition environnementale potentielle au TiO_2. L'utilisation du TiO_2 comme TP9 n'est pas reconnue et donc interdite et l'utilisation combinée n'est pas non plus autorisée.

La question se pose de savoir comment le TiO_2 a pu se retrouver dans les masques. Il y a plusieurs possibilités :

1. Le TiO_2 (en combinaison avec des sels d'argent) est approuvé dans l'UE en tant que TP10 (agents de conservation pour les matériaux de construction) et TP11 (agents de conservation pour les systèmes de refroidissement et de traitement des liquides, à l'exception de l'eau potable et de l'eau de baignade).
2. La fiche ECHA de la substance active « chlorure d'argent » (https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.029.121) mentionne comme l'un de ses noms « chlorure d'argent déposé sur du dioxyde de titane ». Il est donc également possible que le TiO_2 soit présent dans les masques via cette application.
3. Dans l'UE, le TiO_2 est utilisé dans les peintures, les plastiques, le papier, les encres, les médicaments, etc. En tant que photocatalyseur, le TiO_2 peut être ajouté aux peintures, au ciment, aux châssis de fenêtres. En tant que pigment blanc, le TiO_2 est l'une des principales matières premières des peintures et des revêtements.

4. L'utilisation du TiO_2 est autorisée dans les produits de consommation, tels que les crèmes solaires et les dentifrices, comme colorant blanc ou comme protecteur de la peau contre les rayons UV nocifs. Dans les produits d'hygiène personnelle, le TiO2 est souvent désigné par l'abréviation CI 77891.
5. On peut également trouver du TiO_2 dans et sur les textiles, comme les vêtements de protection contre les UV (natation), les vêtements de plein air (sport), dans le rembourrage des sièges de voiture et des canapés ou dans les rideaux. Dans ce cas, le tissu fait office de filtre UV et veille à ce que le textile ne se décolore pas rapidement sous l'effet de la lumière du soleil. Il est également ajouté comme produit de matage, car les fibres synthétiques auraient sinon un éclat désagréable.
6. Le TiO_2 a été approuvé dans l'UE comme additif E171 dans des aliments tels que les bonbons, les crèmes pour café, les produits de boulangerie et de décoration de gâteaux, les sauces blanches, le fromage blanc, la mozzarella, le lait écrémé, etc. Après la reconnaissance de 2016, l'EFSA (*European Food Safety Authority*) a réexaminé l'évaluation du TiO_2 comme additif E171 sur la base de nouvelles études scientifiques (EFSA, 2021), et a décidé de ne plus le considérer comme sûr en tant qu'additif alimentaire. Un élément clé pour arriver à cette conclusion est la génotoxicité suite à la consommation de particules de dioxyde de titane, car le E171 peut contenir jusqu'à 50 % de particules de l'ordre du nanomètre (moins de 100 nanomètres).

Les causes les plus évidentes d'une éventuelle contamination du TiO_2 dans les masques buccaux sont les suivantes :

A. L'utilisation (illégale) de biocides contenant du TiO_2 TP10 et TP11 comme TP9 (point 1).
B. Les masques Avrox n'utilisaient pas de chlorure d'argent, comme mentionné dans la fiche d'information de l'ECHA (point 2), mais du nitrate d'argent, une autre formulation (Silvadur) à base d'ions d'argent, cette option ne s'applique donc pas.
C. Incorporation de TiO_2 dans le textile lors de la production de fibres de polyester (point 5).

La principale différence dans l'évaluation des risques des deux possibilités de contamination restantes, est le mode de fixation et la désorption éventuelle du TiO_2 de ces fibres :

- Dans le cas A, on peut supposer que, en raison d'un processus de revêtement dans l'application du biocide, les particules de TiO_2 seront situées presque exclusivement sur les fibres. Ceci est confirmé par l'observation que lorsque les masques sont traités à l'argent à l'aide du biocide TP9, les particules se retrouvent uniquement à l'extérieur sur les fibres de coton et non sur les fibres de polyester comme le montre l'étude AgMask.
- Dans le cas C, les particules seront incorporées dans les fibres. Les analyses de l'étude AgMask, indiquent cette application technologique. Les premiers résultats de l'étude AgMask, montrent que les particules de TiO_2 sont principalement situées à l'intérieur des fibres, et que seule une fraction des particules se trouve à l'extérieur. Cependant, on a observé que certaines particules avaient été libérées de la matrice. Il est possible que cette situation soit attribuable aux conditions expérimentales, étant donné qu'il peut y avoir eu une abrasion pendant la fabrication des sections ultrafines.

Il convient de noter que les particules dans les fibres de polyester, peuvent être détectées sans problème avec STEM-EDX, ce qui indique que la concentration des particules de TiO_2 est relativement élevée. Les mesures ICP-OES préliminaires effectuées par Sciensano le confirment : dans les masques Avrox, on a détecté 2041 mg de TiO_2 par kg, soit 106 µg/cm^2 de masque buccal. STEM-EDX à Sciensano a montré que les particules sont situées dans la matrice des fibres de polyester.

À partir de ces observations et dans l'attente des conclusions de l'étude AgMask en cours le confirmant, on peut conclure que la présence de TiO_2 dans les masques est due à l'incorporation de l'agent dans la production du polyester (qui est utilisé dans les différentes couches du processus de fabrication du masque). Cette pratique est autorisée dans l'UE pour la production de fibres destinées aux textiles d'habillement. Cependant, on peut se demander si ce textile présente un risque spécifique lorsqu'il est utilisé dans des masques buccaux.

8. L'exposition au TiO_2 par les masques buccaux

Il existe actuellement peu d'informations disponibles dans la littérature qui fournissent des indications sur la désorption/érosion du TiO_2 à partir de fibres contenant du TiO_2. L'étude AgMask a montré que les particules se trouvent le plus souvent dans la matrice des fibres de polyester. Sur la base des directives appliquées aux matériaux nanocomposites à base de polymères destinés au contact alimentaire (Franz et al, 2020), on peut supposer que la migration des (nano)particules de TiO_2 observées (ordre de taille 40 - 150 nm) est négligeable. Il reste à étudier dans quelle mesure les particules sont libérées à la surface (éventuellement après endommagement des fibres) et s'il existe des applications où davantage de TiO_2 se trouve à la surface des fibres. Dans le cadre du projet AgMask, des recherches sont prévues pour déterminer quelle fraction des particules, se trouve à la surface des fibres de polyester (et lesquelles peuvent/seront libérées).

La libération du $Ti0_2$ de six fibres textiles fonctionnelles différentes pendant le lavage, a été étudiée (Windler et al, 2012). L'analyse des sections transversales des fibres a montré que le TiO_2 était présent dans la matrice des fibres. Les textiles de protection solaire présentaient des facteurs de protection contre les ultraviolets compris entre 58 et 6 100 après lavage et donc supérieurs au facteur étiqueté de 50+. Cinq des types de textile (vêtements de protection solaire) ont libéré de faibles quantités de Ti (titane) (0,01 à 0,06 % en poids du Ti total) en un cycle de lavage. Un textile (avec une fonctionnalité antimicrobienne) a libéré des quantités beaucoup plus élevées de Ti (5 mg/l, correspondant à 3,4 % en poids du Ti total dans un cycle de lavage). Le fractionnement de la taille a montré que des quantités approximativement égales étaient libérées sous forme de particules inférieures et supérieures à 0,45 µm. Après 10 lavages, des niveaux de Ti significativement plus bas ont été mesurés dans seulement deux types de textiles. La microscopie électronique a montré que les particules de TiO_2 dans la solution de lavage avaient un aspect rond avec des tailles de particules primaires entre 60 et 350 nm formant des agglomérats avec jusqu'à 20 particules. Les résultats indiquent que les textiles fonctionnels émettent quelques particules de TiO_2, mais les quantités sont relativement faibles.

L'évaluation de l'exposition par inhalation peut être réalisée selon une approche par étapes (« *tiered* ») :

- La première étape (*tier*) consiste à déterminer l'exposition *in silico* (modèles mathématiques). Il s'agit généralement d'une première estimation du « *worst case* ». Dans ces modèles mathématiques d'exposition, les hypothèses standard (p.e. le temps d'exposition, le taux de respiration humaine, etc.) sont utilisées comme paramètres d'entrée pour le modèle basé sur un calcul ultérieur :

  Dose d'exposition pulmonaire au TiO_2 (µg) = concentration de TiO_2 (µg de TiO_2 libéré/m^3 d'air inhalé)/1 000 (conversion m^3 en l) x taux de respiration humaine (13 l/minute) x période de port du masque (4 h x 60 min).

  Ces modèles conservateurs peuvent surestimer l'exposition par inhalation par rapport aux conditions réelles. En outre, les paramètres d'entrée appropriés ne sont souvent pas disponibles, ce qui ajoute de l'incertitude aux estimations d'exposition réalisées.

Dans l'UE, le modèle Consexpo (www.consexpo.nl) est utilisé pour calculer l'exposition des consommateurs.

- Une deuxième étape (*tier*) utilise des mesures d'exposition pendant une utilisation simulée du produit, ce qui constitue une approche plus réaliste. Il n'existe actuellement aucune mesure d'exposition, et aucune simulation réaliste de l'exposition des utilisateurs de masques buccaux disponibles dans la littérature. C'est l'intention du projet AgMask de réaliser de telles études.

9. La toxicité de l'exposition au TiO_2 par inhalation à partir de masques buccaux

Il existe des données disponibles dans la littérature (Hadrup et al, 2018 ; Camu et al, 2020 ; Brand, 2020 ; Han et al, 2020) qui considèrent le TiO_2 comme une substance toxique qui, du moins lorsqu'elle peut pénétrer dans l'organisme, présente de nombreux effets cytotoxiques (Hashem, 2020), liés au stress oxydatif (Chen et al, 2020 ; Medina-Reyes, 2020 ; Patel et al, 2017), génotoxiques (Carriere et al, 2020 ; Grissa et al, 2015), mutagènes (Proquin et al, 2017) et cancérigènes (Liu et Kong, 2012). Une évaluation critique a été réalisée dans une publication récente de l'EFSA (EFSA, 2021). Le 18 février 2020, l'UE a classé le TiO_2 en poudre comme cancérogène présumé (catégorie 2b) par inhalation. Cette classification est basée sur des données d'inhalation chez le rat. Récemment, l'EFSA (2021) a conclu dans un avis scientifique que pour le TiO_2 utilisé comme additif alimentaire (exposition orale), aucune étude suffisamment solide n'a pu être identifiée concernant l'effet cancérigène possible des nanoparticules de TiO_2. En revanche, les données disponibles ne permettent pas d'exclure un caractère génotoxique. L'exposition cutanée n'est pas actuellement évaluée comme un risque potentiel pour la santé.

Les autorités européennes ont mentionné dans la classification, que ce risque peut survenir si des poussières (comme le TiO_2 sous forme de poudre) sont inhalées à des concentrations extrêmement élevées pendant une période prolongée, provoquant une insuffisance pulmonaire. Le TiO_2 n'est pas dangereux si on retire la condition d'inhalation extrême mentionnée dans la classification. En outre, le TiO_2 se trouve dans la plupart des produits sous forme liée, et le risque d'inhalation peut être limité ou pratiquement inexistant. Il a été conclu que le risque était peu susceptible de se matérialiser, dans des conditions normales et prévisibles. Cette conclusion concerne la présence de TiO_2 dans les produits textiles (vêtements, rideaux, etc.). Il faut maintenant se demander si, en dépit de la désorption limitée du TiO_2 des fibres, l'utilisation de masques buccaux contenant du TiO_2 peut présenter des risques supplémentaires d'inhalation.

Parce que (1) on ne peut pas exclure que le TiO_2 ait des propriétés génotoxiques et mutagènes ; (2) on ne peut pas dire que ces effets ne se produisent qu'à des doses plus élevées, et (3) parce que les effets cancérigènes du TiO_2 dans la vie réelle peuvent être favorisés par des agents promoteurs tumoraux (voir la note sur la promotion des tumeurs en annexe), on ne peut pas exclure que le TiO_2 dans la vie réelle contribue au risque de cancer du poumon, même à de faibles concentrations. Cet effet sera bien sûr, étant donné la multitude d'influences cancérigènes et favorisant le cancer, extrêmement difficile à démontrer épidémiologiquement. Il n'existe actuellement aucune preuve claire du potentiel cancérigène du TiO_2 chez l'homme, mais étant donné les études positives sur les animaux et la nature potentiellement génotoxique, il est important de prévenir l'exposition au nano-TiO_2.

Si l'on peut supposer que la libération de TiO_2 par les masques est extrêmement faible, on peut provisoirement conclure que l'exposition par les masques est négligeable. Toutefois, cette hypothèse n'a pas encore été étayée par des données scientifiques et expérimentales (p.e. dans les recherches de l'étude AgMask).

Nous pouvons donc conclure que les masques pouvant donner lieu à l'inhalation de TiO_2 sont inappropriés, sauf lorsqu'ils sont le seul moyen disponible pour empêcher la contamination par le SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*).

V REFERENCES

ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail. Evaluation des risques sanitaires liés au travail de nuit. 2015.
Available from: https://www.anses.fr/fr/content/masques-en-tissu-lavables-de-la-marque-dim-%C3%A9valuation-des-risques-li%C3%A9s-au-traitement-par-des#overlay-context=fr: https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOC2020SA0134.pdf

Barata-Silva C, Neto SAV, Magalhäes CD, Couto Jacob S, Costa Moreira J, Gobbo dos Santos LM. Quality evaluation of masks marketed In Brazil during the COVID-19 pandemic for the presence of silver and silver nanoparticles. 2020.

Bianco C, Kezic S, Crosera M, Svetličić V, Šegota S, Maina G et al. In vitro percutaneaous penetration and characterization of silver from silver-containing textiles. International journal of nanomedicine 2015;10:1899-1908.

Boudreau MD, Imam MS, Paredes AM, Bryant MS, Cunningham CK, Felton RP et al. Differential effects of silver nanoparticles and silver ions on tissue accumulation, distribution and toxicity in the sprague dawley rat following daily oral gavage administration for 13 weeks. Toxicol Sci 2016;150:131-60.

Brand W, Peters RJ, Braakhuis HM, Maślankiewicz L, Oomen AG. Possible effects of titanium dioxide particles on human liver, intestinal tissue, spleen and kidney after oral exposure. Nanotoxicology 2020;14:985-1007.

Canu IG, Fraize-Frontier S, Michel C, Charles S. Weight of epidemiological evidence for titanium dioxide risk assessment: current state and further needs. J Expo Sci Environ Epidemiol 2020;30:430-5.

Carriere M, Arnal ME, Douki T. TiO2 genotoxicity: An update of the results published over the last six years. Mutat Res 2020;854-5.

Chen Z, Zheng P, Han S, Zhang J, Li Z, Zhou S et al. Tissue-specific oxidative stress and element distribution after oral exposure to titanium dioxide nanoparticles in rats. Nanoscale 2020;12:20033-46.

Chua MH, Cheng W, Goh SS, Kong J, Li B, Lim JYC et al. Face Masks in the new COVID-19 Normal: Materials, Testing and Perspectives. Research 2020;ID7286735.

Community- en Artisanale maskers - Gids van de minimale vereisten, confectie, onderhoud en gebruik. NBN/DTD 2020; S65-001.

CSS – Conseil supérieur de la santé. Réponse préliminaire urgente aux questions concernant le rapport de Sciensano sur les masques traités à l'argent. Bruxelles: CSS; 2021. Avis n° 9623.

Dow Technical Data Sheet. 2015;253-03032.

ECHA – European Chemicals Agency. A critical review of studies on the reproductive and developmental toxicity of nanomaterials. 2020.
Available from: https://euon.echa.europa.eu/documents/23168237/24095696/critical_review_of_studies_on_reproductive_and_developmental_toxicity_of_nanomaterials_en.pdf/c83f78ef-7136-ef4b-268c-c5d9b7bf1fea

ECHA - European Chemicals Agency. 2020. Titanium dioxide proposed to be classified as suspected of causing cancer when inhaled.
Available from: https://echa.europa.eu/nl/-/titanium-dioxide-proposed-to-be-classified-as-suspected-of-causing-cancer-when-inhaled

EFSA – European Food Safety Authority. Safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive. EFSA Journal 2021;19:6585.

Ferdous Z, Nemmar A. Health impact of silver nanoparticles : a review of the biodestribution and toxicity Following Various Routes of Exposure . Int J mol sci 2020;21:2375.

Franz R, Bott J, Störmer A. Considerations for and Guidance to Testing and Evaluating Migration/Release of Nanoparticles from Polymer Based Nanocomposites. Nanomaterials 2020;10:1113.

Grissa I, Elghoul J, Ezzi L, Chakroun S, Kerkeni E, Hassine M et al. Anemia and genotoxicity induced by sub-chronic intragastric treatment of rats with titanium dioxide nanoparticles. Mutat Res.Genet Toxicol Environ Mutagen 2015;794:25-31.

Hadrup N, Sharma AK, Loeschner K. Toxicity of silver ions, metallic silver, and silver nanoparticle materials after in vivo dermal and mucosal surface exposure: A review. Regul Toxicol Pharmacol 2018;98:257-67.

Han HY, Yang MJ, Yoon C, Lee GH, Kim DW, Kim TW et al. Toxicity of orally administered food-grade titanium dioxide nanoparticles. J Appl Toxicol 2020;10:1002.

Hashem MM, Abo-El-Sooud K, Abd-Elhakim YM, Badr YAH, El-Metwally A, Bahy-El-Dien A. The long-term oral exposure to titanium dioxide impaired immune functions and triggered cytotoxic and genotoxic impacts in rats. J Trace Elem Med Biol 2020;60:126473.

Ji JH, Yu IJ. Estimation of human equivalent exposure from rat inhalation toxicity study of silver nanoparticles using multi-path particle dosimetry model. Toxicol Res 2012;1:206-10.

Kim YS, Song MY, Park JD, Song KS, Ryu HR, Chung YH et al. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles. Particle and fibre toxicology 2010;7:20.

Lee SH, Jun BH. Silver nanoparticles: synthesis and application for nanomedicine. Int J Mol Sci 2019;20:865.

Liu L, Kong L. Research progress on the carcinogenicity of metal nanomaterials. Journal of applied toxicology 2021;10:4145.

Medina-Reyes EI, Rodriguez-Ibarra C, Déciga-Alcaraz A, Diaz-Urbina D, Chirino YL, Pedraza-Chaverri J. Food additives containing nanoparticles induce gastrotoxicity, hepatotoxicity and alterations in animal behavior: The unknown role of oxidative stress. Food Chem Toxicol 2020;146:111814.

NIOSH - National Institute for Occupational Safety and Health. External Review Draft - NIOSH Current Intelligence Bulletin: Health Effects of Occupational Exposure to Silver Nanomaterials. Department of Health and Human Services. 2015.

Palmieri V, De Maio F, De Spirito M, Papi M. Face masks and nanotechnology: Keep the blue side up. Nano Today 2021;37:101077.

Patel S, Patel P, Bakshi SR. Titanium dioxide nanoparticles: an in vitro study of DNA binding, chromosome aberration assay, and comet assay. Cytotechnology 2017;69:245-63.

Proquin H, Rodriguez-Ibarra C, Moonen CGJ, Ortega IMU, Briedé JJ, de Kok TM et al. Titanium dioxide food additive (E171) induces ROS formation and genotoxicity: contribution of micro and nano-sized fractions. Mutagenesis 2017;32:139-49.

Rodriguez-Garraus A. Azqueta A, Vettorazzi A, Lopez de Cerain A. Genotoxicity of Silver Nanoparticles. Nanomaterials 2020;10:251.

Schäfer B, vom Brocke J, Epp A, Götz M, Herzberg F, Kneuer C et al. State of the art in human risk assessment of silver compounds in consumer products: a conference report on silver and nanosilver held at the BfR in 2012. Archives of Toxicology 2013;87:2249–62.

Schneider G. Antimicrobial silver nanoparticles – regulatory situation in the European Union. Materials Today 2017;4:200-7.

Sciensano. AgMask: Evaluation of the types, efficient use and health risks of application of silver-based biocides to provide antimicrobial properties to face masks applied during the Covid-19 crisis. 2020.

Singh SP, Bhargava CS, Dubey V, Mishra A, Singh Y. Silver nanoparticles: biomedical applications, toxicity and safety issues. International Journal of research in Pharmacy and Pharmaceutical sciences 2017;2:1-10.

Sung JH, Ji JH, Park JD, Yoon JU, Kim DS, Jeon KS et al. Subchronic Inhalation Toxicity of Silver Nanoparticles. Toxicological Sciences 2009;108:452-61.

Sung JH, Ji JH, Song KS, Lee JH, Choi KH, Lee SH, Yu IJ. Acute inhalation toxicity of silver nanoparticles. Toxicology and Industrial Health 2011;27:149-54.

Theodorou IG, Ryan MP, Tetley TD, Porter AE. Inhalation of Silver Nanomaterials—Seeing the Risks. Int J Mol Sci 2014;15:23936-23974.

Windler L, Lorenz C, Von Goetz N, Hungerbühler K, Amberg M, Heuberger M et al. Release of Titanium Dioxide from Textiles during Washing. Environ Sci Technol 2012;46:8181-8.

VI ANNEXE

Promotion des tumeurs

La promotion des tumeurs est un phénomène synergique qui peut contribuer à l'effet cancérigène des agents génotoxiques. Il s'agissait d'un sujet important dès le début de la recherche sur la cancérogenèse, et il a été largement étudié au moyen d'expériences *in vivo* (Slaga, 1983). Les promoteurs tumoraux tels que l'ester de phorbol 12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate (TPA) ont un fort effet synergique sur la carcinogenèse lorsqu'ils sont administrés après un carcinogène initiateur (génotoxique) (Slaga, 1983). L'exposition à des promoteurs tumoraux favorise l'expansion clonale et l'instabilité génétique des cellules prénéoplasiques (Marks et al, 2007) et peut faire en sorte que même de faibles doses d'un cancérogène induisent des cancers (Burns et al, 1983 ; Ehrenberg et al, 1996). Les dioxines et certaines autres substances qui se lient au récepteur d'aryl hydrocarbone (AhR), comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans l'air pollué, ont très probablement des propriétés de promotion des tumeurs et peuvent favoriser le développement du cancer, en agissant sur des cellules déjà initiées à la cancérogenèse par des mutagènes endogènes ou environnementaux (Schwarz et Appel, 2005 ; Andrysik et al, 2011 ; McGregor et al, 1998 ; Van Larebeke et al, 2015).

Références

Andrysik Z, Vondracek J, Marvanova S, Ciganek M, Neca J, Pencikova K et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor is the major toxic mode of action of an organic extract of a reference urban dust particulate matter mixture: the role of polycyclic aromatic hydrocarbons. Mutat Res 2011:714:53-62.

Burns F, Albert R, Altshuler B, Morris E. Approach to risk assessment for genotoxic carcinogens based on data from the mouse skin initiation-promotion model. Environ Health Perspect 1983;50:309-20.

Ehrenberg L, Granath F, Törnqvist M. Macromolecule adducts as biomarkes of exposure to environmental mutagens in human populations. Environ Health Perspect 1996;104:423-8.

Marks F, Furstenberger G, Muller-Decker K. Tumor promotion as a target of cancer prevention. Recent Results Cancer Res 2007;174:37-47.

McGregor DB, Partensky C, Wilbourn J, Rice JM. An IARC evaluation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans as risk factors in human carcinogenesis. Environ Health Perspect 1998;106:755-60.

Schwarz M, Appel KE. Carcinogenic risks of dioxin: mechanistic considerations. Regul Toxicol Pharmacol 2005;43:19-34.

Slaga TJ. Overview of tumor promotion in animals. Environ Health Perspect 1983;50:3-14.

Van Larebeke N, Sioen I, Den Hond E, Nelen V, Van De Mieroop E, Nawrot T et al. Internal exposure to organochlorine pollutants and cadmium and self-reported health status: a prospective study. Int J Hyg Environ Health 2015;218:232-45.

I COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site internet du CSS (page : Qui sommes-nous).

Tous les experts ont participé ***à titre personnel*** au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site internet du CSS (page : conflits d'intérêts).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail a été présidé par **Walter STEURBAUT** et le secrétariat scientifique a été assuré par Marleen VAN DEN BRANDE.

FRAEYMAN Norbert	Toxicologie et toxicologie de l'environnement	*UGent*
HOET Peter	Environnement et santé, toxicologie	*KULeuven*
KEIRSBILCK Stephan	Consultation pour les maladies professionnelles et environnementales, médecine du travail	*UZLeuven*/IDEWE
STEURBAUT Walter	Exposition humaine	*UGent*
VAN LAREBEKE Nicolas	Toxicologie	*UGent*/VUB
VAN LANGENHOVE Lieva	Ingénierie textile	*UGent*
VERSTEGEN Geert	Toxicologie	Centre anti-poison

Les administrations et/ou les cabinets ministériels suivants ont été entendus :

AZDAD Karima	MRB - Biocides	SPF SPSCAE – DGEM
MAST Jan	Service des oligo-éléments et des nanomatériaux	Sciensano

La traduction a été réalisée en externe.

Au sujet du Conseil supérieur de la santé (CSS)

Le Conseil supérieur de la santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service fédéral santé publique, sécurité de la chaîne alimentaire et environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil supérieur de la santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 30 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.hgr-css.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.

www.css-hgr.be

Cette publication ne peut être vendue.

service public fédéral
SANTE PUBLIQUE
SECURITE DE LA CHAINE ALIMENTAIRE
ET ENVIRONNEMENT