



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9119

Projet d'arrêté royal relatif à la mise sur le marché des substances manufacturées à l'état nanoparticulaire

In this scientific policy advisory report, the Superior Health Council of Belgium provides an expert opinion on a draft royal decree concerning the placement on the market of substances produced in a nanoparticulated state. The Superior Health Council welcomes the registration of substances produced in a nanoparticulated state but formulates some suggestions for improvement of the text in order to reach the objectives of the royal decree

6 novembre 2013

1. INTRODUCTION ET QUESTION

A la date du 24 juillet 2013 le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a reçu une demande d'avis concernant un projet d'arrêté royal (AR) relatif à la mise sur le marché des substances manufacturées à l'état nanoparticulaire. Conformément aux dispositions de l'article 19, §1, alinéa 1^{er} de la loi du 21 décembre 1998 relative aux normes de produits ayant pour but la promotion de modes de production et de consommation durable et la promotion de l'environnement, de la santé et des travailleurs, l'avis du CSS fut demandé pour le 31 octobre 2013.

Selon le demandeur, ce projet d'AR a pour objet la création d'un registre des substances manufacturées à l'état nanoparticulaire et des mélanges et articles en contenant. Pour ce faire, ce projet énonce une norme de produit portant sur la déclaration desdites substances, mélanges et articles avant leur mise sur le marché.

Encore selon le demandeur, l'instauration de ce registre a pour objectifs :

- D'acquérir une meilleure connaissance du marché, des caractéristiques des nanomatériaux et du risque potentiel d'exposition des êtres humains à ces substances ;
- D'assurer la transparence et de renforcer la confiance du public et des travailleurs vis-à-vis de ces substances ;
- D'assurer la traçabilité et, par conséquent, de rendre l'intervention des autorités possible en cas de risque pour la santé publique ou la sécurité des travailleurs ;
- De mettre en place une base de connaissances qui pourrait être nécessaire à l'évolution réglementaire future au niveau national et européen en ce qui concerne ces substances ;

- De veiller à ce que l'évolution de cette technologie innovante s'effectue en harmonie avec la préservation de la santé humaine.

Cet avis émet d'une part des considérations générales et d'autre part, des remarques spécifiques.

Afin de répondre à la question, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué au sein duquel des expertises en nanotechnologie, toxicologie, alimentation, santé et environnement étaient représentées.

2. CONCLUSION

L'établissement d'un inventaire des substances manufacturées à l'état nanoparticulaire au niveau belge représente certainement une étape importante pour une meilleure évaluation des risques mais aussi un outil important de gestion du risque pour les responsables politiques et les administrations aux niveaux fédéral, régional, provincial voire communal.

L'exposition de l'homme est complexe et comporte des aspects de production, de consommation et de traitement final (où la mise en décharge et les incinérateurs de déchets peuvent constituer également des sources importantes d'exposition).

Un facteur d'incertitude important quant à l'évaluation du risque pour la santé concerne le niveau d'exposition de l'homme à ces nouvelles substances fabriquées par lui-même. Dans ce cadre, un registre des quantités de nanoparticules utilisées (à l'état nanoparticulaire et en mélanges) constitue un outil nécessaire. Dans ce contexte, le Conseil adopte donc une attitude positive à l'égard du projet d'AR proposé.

Le projet d'AR contribue à donner une vue sur ces différents aspects de l'exposition même si elle demeure partielle et insuffisante pour une véritable évaluation des risques.

Par ailleurs, l'eau, l'air, le sol et l'alimentation participent à l'exposition. Une distinction est également opérée entre exposition primaire (contact immédiat), secondaire (exposition industrielle et commerciale) et tertiaire (environnement).

Le Conseil recommande donc :

- de poursuivre l'initiative du projet d'AR en tenant compte des remarques générales et spécifiques formulées dans le présent avis ;
- de prévoir dans l'AR une publication régulière (annuelle) des données ;
- De prévoir l'élargissement de l'AR aux médicaments, aux cosmétiques et à l'alimentation.
- les objectifs du projet sont bien (sic) cités dans la note de demande d'avis mais pas dans le projet même ;
- de prévoir la mise en place d'un Laboratoire National de Référence ;
- de garantir la fiabilité des données à collecter par un contrôle de qualité ;

- De tenir compte dans l'analyse et la gestion du risque d' une source d'exposition qui n'est pas reprise par ce projet d'AR et qui résulte des achats via internet par des particuliers. La difficulté de réguler ce type d'activité est bien connue. Les autorités doivent donc être bien conscientes du problème et relayer cette préoccupation à d'autres niveaux de pouvoir comme la Commission Européenne (CE), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC), etc.
- De préciser les aspects concernant la gestion des déchets pour les substances, mélanges et articles concernés. Nous ne trouvons malheureusement pas d'informations relatives à la gestion des déchets. Or il semble impératif de pouvoir opérer une distinction entre usages confinés (avec éventuellement une filière spécifique de traitement des déchets) et usages en milieu ouvert avec impact potentiel plus important sur les travailleurs, l'environnement (eaux, sols, atmosphère), la chaîne alimentaire, etc. (Gezondheidsraad 2011)
- De tenir compte des dangers potentiels pour l'environnement (accumulation dans la chaîne alimentaire, migration dans le sol et risques de pollutions des eaux, types d'organismes particulièrement sensibles, etc.). Cette importante tâche semble au CSS hors de portée de beaucoup d'entreprises, il faut donc prévoir un organisme capable d'effectuer ces prestations et de conseiller l'entreprise selon les recommandations internationale (par exemple l'EFSA en matière d'alimentation).

Mots clés

Keywords	Mesh terms*	Sleutelwoorden	Mots clés	Stichworte
Risk Assessment / toxicity	Risk Assessment / toxicity	Risicoanalyse	Analyse du risque	Risikobewertung
Nanostructures	Nanostructures	Nanopartikels	Substances nanoparticulaires	Nanopartikelstoffe
Marketing	Marketing	Op de markt brengen	Mise sur le marché	Vermarktung
Registries / legislation and jurisprudence	Registries / legislation and jurisprudence	Registratie	Enregistrement	Registrierung
Mandatory Reporting	Mandatory Reporting	Kennisgeving	Notification	Meldepflicht
Waste Products	Waste Products	Afvalproducten	Déchets	Abfallprodukte
Environmental Pollution	Environmental Pollution	Milieuvervuiling	Pollution environmental	Umweltverschmutzung

* MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed.

3. ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

AR :	Arrêté royal
CSS :	Conseil Supérieur de la Santé
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OMC :	Organisation Mondiale du Commerce
REACH :	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals
SEM:	<i>Scanning electron microscope</i>
TEM :	<i>Transmission electron microscopy</i>

3.1 Méthodologie

L'avis est basé sur deux publications scientifiques pertinentes, la littérature grise mais surtout, au vu du délais imposé, sur l'opinion des experts au sujet du texte fourni avec la demande.

3.2 Elaboration

1. Remarques générales

Bien que ce projet d'AR s'inscrit dans le cadre d'une économie de marché, il y a aussi des aspects liés à la santé.

Effectivement, nous constatons une augmentation rapide tant des quantités produites que du nombre d'applications des nanoparticules. Elles sont utilisées dans des applications particulièrement nombreuses allant de l'électronique (piles, écrans) aux cosmétiques, crèmes solaires et médicaments à usage thérapeutique et diagnostique en passant par les matériaux utilisés dans le cadre du sport, dans les vélos, les voitures, les éoliennes, pour l'épuration des eaux et la construction de ponts et de travées, dans les réfrigérateurs, etc.

Des études portant sur les effets des Nanoparticules suggèrent des risques significatifs pour la santé. L'inquiétude pour la santé publique est particulièrement aiguë concernant la similitude entre les nanotubes de carbone et l'amiante. Cette similitude concerne tant la forme (fibres), que les caractéristiques biologiques (absorption et transport), de pathologie cellulaire (généotoxiques, cancérogènes et cytotoxiques), histologiques et anatomo-pathologiques (inflammation, fibrose). En outre, les nanotubes de carbone provoquent des mésothéliomes dans certaines souches de souris. Les observations concernant des effets directs d'autres nanoparticules sur la santé dans des essais sur animaux augmentent également. (Pacurari M & al. 2010)

Actuellement, l'incertitude scientifique est toutefois trop importante pour pouvoir réaliser une estimation fiable de l'impact des nanoparticules sur la santé. Ces incertitudes sont de différentes natures et concernent notamment les (principaux) organes cibles chez l'homme, le(s) mécanisme(s) d'action des particules dans les cellules, tissus et organes, l'épidémiologie de l'exposition aux nanoparticules. Un aspect important des incertitudes a trait à l'exposition aux mélanges.

On sait que l'amiante présente des effets synergiques avec la fumée de tabac. En ce qui concerne les nanoparticules, ces aspects ne sont que peu ou pas investigués. D'autre part, il existe de plus en plus d'indications de sérieux effets sur la santé outre le cancer : l'exposition maternelle via l'inhalation des rats en gestation amène des modifications dans la microvascularisation entre autres de l'utérus avec des effets sur la descendance (Phoebe et al., 2013).

L'évaluation des risques des nanomatériaux pour la santé humaine et l'environnement se heurte encore actuellement à une série de difficultés au niveau de :

- l'identification des dangers ;
- la caractérisation des dangers : fixation de valeurs seuils de référence ;
- les méthodes d'analyse et de caractérisation des nanoparticules : difficultés accrues pour certaines matrices complexes (aliments, tissus animaux, sols, etc.) ;
- l'évaluation de l'exposition en tenant compte de la diversité des sources et des types de nanomatériaux : métaux et oxydes métalliques, nanostructures de carbone, polymères, structures complexes.

L'existence d'un registre des substances manufacturées à l'état nanoparticulaire (+ mélanges et articles en contenant) est donc primordial pour pouvoir réaliser (ou entamer la réalisation) de deux étapes de l'évaluation des risques.

Tout d'abord l'identification précise et sans ambiguïté du danger basée sur la connaissance des effets toxiques des différentes nanoparticules et de leurs propriétés physico-chimiques principales. En outre, un lien avec la base de données REACH est prévu de sorte que le type d'information et le format utilisé soit le même pour toutes les agences d'évaluation et de gestion du risque.

Par ailleurs, le fait que des informations soient requises en ce qui concerne les quantités mises sur le marché et les usages pour lesquels les substances, mélanges et articles sont destinés va permettre aux évaluateurs de risque d'élaborer des scénarii plus réalistes afin d'évaluer l'exposition de l'environnement et des personnes à ces nanoparticules (travailleurs, résidents des zones exposées et consommateurs éventuels).

En conséquence, l'intérêt pour l'évaluateur de risque et, a fortiori pour les gestionnaires de risque (en cas d'incidents, de crise) est indéniable.

Néanmoins, une source d'exposition n'est pas prise en compte par ce projet d'AR et résulte des achats via internet par des particuliers. La difficulté de réguler ce type d'activité est bien connue. Les autorités doivent donc être bien conscientes du problème et relayer cette préoccupation à d'autres niveaux de pouvoir comme la Commission Européenne (CE), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC), etc.

Il serait, également, très utile d'avoir des informations plus précises sur la gestion des déchets pour les substances, mélanges et articles concernés. Nous ne trouvons malheureusement pas d'informations relatives à la gestion des déchets.

Or il semble impératif de pouvoir opérer une distinction entre usages confinés (avec éventuellement une filière spécifique de traitement des déchets) et usages en milieu ouvert avec impact potentiel plus important sur les travailleurs, l'environnement (eaux, sols, atmosphère), la chaîne alimentaire, etc.

Il faut noter que l'utilité d'un tel registre comme indicateur de l'exposition dépend de la disponibilité des données. Il est dès lors utile de prévoir dans l'AR une publication régulière (annuelle) des données.

Accessoirement, en raison des difficultés présentées par l'analyse et la caractérisation des nanoparticules et de la nécessité que des laboratoires accrédités pour ce type de prestations soient indépendants du secteur industriel, il serait bon de jeter les bases d'un Laboratoire National de Référence. Cette structure doit avoir comme fonction : une fonction de laboratoire (analyse), mais également une fonction administrative (référencement des applications des nanoparticules) et enfin une fonction de contrôle de qualité (des données et des nanoparticules eux-mêmes).

Enfin, la fiabilité des données à collecter dépend du contrôle de qualité exercé. Le projet d'AR ne traite pas de cet aspect. Il existe différentes options afin d'effectuer ce contrôle de qualité. L'autorité publique doit réguler le processus et s'assurer que des actions correctrices soient bien mises en place. Afin d'effectuer cette tâche un laboratoire/centre de référence doit être créé.

2. Remarques ponctuelles

Art 1., point 9° : Ce point doit être amendé car les pigments tels que décrits *i.e.* « substances insolubles dans les milieux usuels, utilisées en raison de leurs propriétés optiques au sein d'un mélange ou d'un article » permettrait de mettre sur le marché des pigments manufacturés à l'échelle nanométrique (exemple du TiO₂ nanométrique de plus en plus utilisé dans l'industrie comme pigment) sans aucune obligation d'enregistrement. En d'autres termes, les pigments répondant à la définition de substances manufacturées à l'état nanoparticulaire (Art. 2 point 7°) doivent être pris en compte par le présent arrêté.

De plus, l'art. 1 du projet d'AR énumère une liste de substances/produits dans lesquels des nanomatériaux peuvent se retrouver et qui ne sont pas concernés par le présent arrêté. Il s'agit notamment des cosmétiques, médicaments et aliments pour animaux, produits qui tombent sous l'application d'une autre réglementation. Si cet arrêté a pour but de se forger une idée de la présence des nanoparticules sur le marché belge, il est indiqué de prévoir, pour ces produits faisant l'objet d'une exception, une notification régulière de la nature et de la quantité de nanoparticules utilisées dans ce cadre.

Art 2., point 2° : règlement REACH

Il est important qu'il n'y ait pas, pour les opérateurs, de charges supplémentaires liées à la transmission de données requises tant par le règlement REACH que par le projet de registre. Le format des bases de données doit être compatible et interchangeable.

Art 2., point 4° : Nous proposons comme définition au terme « *agrégat* » la description suivante : « amas de particules fortement liées ou fusionnées difficilement séparables ».

Art 2., point 5° : « *agglomérat* » : « un amas friable de particules ou d'agrégats dont la surface externe totale correspond à la somme des surfaces des constituants individuels ».

La somme des surfaces des constituants individuels sera normalement supérieure à la surface externe totale de l'agglomérat puisque au sein de celui-ci des particules individuelles seront incorporées sans que leur surface soit accessible sauf en cas de désintégration de l'agglomérat.

Art. 2., point 7° : Dans les substances assimilées aux substances manufacturées à l'état nanoparticulaire, le CSS propose que les nanotubes de carbone à parois multiples ainsi que les différents nanotubes autres que ceux constitués de carbone soient également inclus.

Art. 2., point 24° : La définition d'étiquetage est-elle utile vu que le terme n'est plus utilisé par la suite ?

Art. 10. : Il est indiqué de définir « utilisateur professionnel ».

Art. 11. § 2, point 3° : S'il est entendu qu'un rejet de substances manufacturées à l'état nanoparticulaire incorporées seules ou dans un mélange à la surface d'un article ou objet complexe puisse être supérieur à 0,1 % de la masse initialement contenue dans cet article, il nous paraît important de fixer une limite à ne pas dépasser pour de tels rejets d'autant que ces substances manufacturées à l'état nanoparticulaire pourraient conduire à une contamination indirecte de la population générale. Nous pensons ici, par exemple, à l'utilisation de substances manufacturées à l'état nanoparticulaire comme les nanoparticules d'argent pouvant être utilisées pour leurs propriétés anti-bactériennes en surface de boîte de stockage alimentaire afin d'améliorer la conservation de denrées périssables. Un rejet plus ou moins important de telles substances manufacturées à l'état nanoparticulaire de manière plus ou moins continue au cours de la durée de vie de l'article pourraient avoir un impact sur la santé de la population générale. Nous pensons donc qu'il serait important de légiférer et de fixer une limite maximale à ne pas dépasser pour de tels rejets.

Le CSS suggère aussi de remplacer le terme « rejet » par « relargage ».

Art. 11., § 3 : Le CSS ne comprend pas pourquoi accorder une dérogation aux articles ou objets complexes qui contiennent du noir de carbone, de la silice amorphe synthétique ou du carbonate de calcium précipité.

Art 18. : Cet article est d'une importance extrême pour l'évaluation du risque (dangers potentiels, expositions). Cependant il est explicitement limité à la santé humaine. Il serait également important de mentionner les dangers potentiels pour l'environnement (accumulation dans la chaîne alimentaire, migration dans le sol et risques de pollutions des eaux, types d'organismes particulièrement sensibles, etc.).

Cette importante tâche semble au CSS hors de portée de beaucoup d'entreprises, il faut donc prévoir un organisme capable d'effectuer ces prestations et de conseiller l'entreprise selon, notamment, les recommandations sur l'alimentation de l'EFSA en la matière.

Art 21., § 3 : il serait préférable de remplacer « concentration » par « nombre et tailles des nanoparticules par unité de volume ».

Annexe 1 : section 2 identification de la substance, 4° : « taille moyenne des agrégats et, si la substance est cédée sous forme agglomérée, taille moyenne des agglomérats... »
Etant donné que c'est le relargage éventuel des particules individuelles qui peut poser un risque particulier, il semble indispensable, dans le cas des agrégats et des agglomérats, de donner des informations pertinentes (taille, forme, surface spécifique, etc.) sur les particules individuelles les constituant.

Annexe 1, section 2 : Etant donné qu'une substance manufacturée à l'état nanoparticulaire peut l'être sous forme liquide, nous proposons d'ajouter un septième point à l'annexe 1 dans la section 2 : « Le cas échéant, la nature et composition du solvant ».

Annexe 1, section 2, point 6° ajouter « définir ».

Annexe 1, section 3 : Le CSS est d'avis qu'il est indispensable de disposer également de la photographie du matériau déclaré ; et recommande d'exiger une image *Scanning electron microscope* (SEM) ou *Transmission electron microscopy* (TEM) représentative. Ceci pourrait notamment aider à identifier le nanomatériau. Cette exigence supplémentaire est à ajouter aux autres annexes également.

Annexe 1, section 4 §3 : mention facultative des propriétés revendiquées pour lesquelles la substance enregistrée est utilisée.

Le CSS se pose la question des raisons d'une mention facultative ? Il estime que ces informations sont très importantes pour cerner les dangers potentiels.

4. REFERENCES

Gezondheidsraad. Nanomaterialen in afval. Den Haag: Gezondheidsraad; 2011.

Publicatie nr. 2011/10.

Internet: <http://www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/nanomaterialen-afval>,

Pacurari M, Castranova V, Vallyathan V. Single- and Multi-Wall Carbon Nanotubes Versus Asbestos: Are the Carbon Nanotubes a New Health Risk to Humans? J Toxicol Environ Health A 2010;73(5):378 - 95.

Phoebe A, Stapleton P, Valerie C, Minarchick BS, Jinghai Y, Kevin Engels BS, et al. Maternal engineered nanomaterial exposure and fetal microvascular function : does the Barker hypothesis apply ?. Am J of Obstetrics and Gyn 2013;209(3):227.e1-27.e11.

Pussemier L. General conclusions of the international symposium « Nanotechnology in the food chain - Opportunities and Risks». Brussels: Proceedings Edited by FASFC; 2010. p.89-93.

EFSA – European Food Safety Authority. Scientific opinion « Guidance on the risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain; 2011. Internet: <http://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/2140.htm>.

5. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

Tous les experts ont participé *à titre personnel* au groupe de travail. Les noms des experts du CSS sont annotés d'un astérisque *.

Les experts suivants ont participé à l'élaboration de l'avis :

Dominique LISON*	toxicologie	UCL
Michel FONDU	santé et environnement	ULB
Luc PUSSEMIER*	santé et environnement	CODA-CERVA
Luc HENS*	toxicologie génétique	Vito
Guy MAGHUIN-ROGISTER*	toxicologie génétique	ULg
Jean-Pascal PIRET	nanotoxicologie	UNamur
Christelle SAOUT	nanotoxicologie	UNamur

Le groupe de travail a été présidé par **Luc HENS** et le secrétariat scientifique a été assuré par Eric JADOUL et Marleen VAN DEN BRANDE.

Les experts suivants ont participé à l'approbation de l'avis :

Dirk ADANG*	Radiation non-ionisante	UCL
Eddy GOELEN	Contaminant	Vito
Luc HENS*	Toxicologie génétique	Ugent
Ludo HOLSBECK*	Ecologie, zoologie	LNE
Benoit NEMERY*	Toxicologie	KUL
Walter STEURBAUT*	Toxicologie	Ugent
Nicolas VAN LAREBEKE ARSCHODT*	Toxicologie génétique	Ugent
Christiane VLEMINKX*	Toxicologie	ISP
Geert VERSTEGEN	Toxicologie	Centre antipoison

L'administration était représentée par :

Gwennaëlle MAES	Juriste	SPF santé publique
-----------------	---------	--------------------

Le groupe de travail a été présidé par **Luc HENS** et le secrétariat scientifique a été assuré par Eric JADOUL et Marleen VAN DEN BRANDE.

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 40 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.css-hgr.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.