

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 21 décembre 2017

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

en réponse à la consultation publique de la commission européenne relatif à la modification des annexes de REACH en vue de la prise en compte des nanomatériaux

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses, dans le cadre de ses missions concernant le règlement REACH, propose des recommandations vis-à-vis de l'évolution du règlement REACH. Ces recommandations concernent la modification des annexes du règlement REACH en vue de la prise en compte des nanomatériaux suite à la consultation publique soumise par la Commission européenne le 09 octobre 2017.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Faisant suite au réexamen du règlement REACH (CE) N° 1907/2006 par la Commission européenne (rapport paru en février 2013¹), la Commission a récemment édité une proposition de révision des annexes du règlement pour les adapter aux nanomatériaux. Elle a, à cet effet, engagé une consultation des États membres *via* le Comité REACH de la Commission Européenne et une consultation des parties prenantes *via* une consultation publique diffusée sur le site internet de la Commission entre le 9 octobre 2017 et le 06 novembre 2017. La proposition de la Commission sera ensuite soumise aux États membres, en Comité REACH, pour un vote par comitologie.²

Dans ce contexte, l'Anses, dans le cadre de ses missions pérennes, propose des recommandations fondées sur des éléments scientifiques et techniques pour réviser les annexes de REACH dans le but de les adapter aux nanomatériaux, annexe par annexe.

¹ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2013:0049:FIN:FR:PDF>

² La « comitologie » peut être définie comme étant le processus d'adoption de mesures d'exécution des actes législatifs, prévoyant que ces mesures sont adoptées par la Commission assistée par un comité d'experts des États membres.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

Le présent avis porte sur le projet de texte réglementaire, soumis à consultation publique par la Commission européenne et sur son site internet³ le 9 octobre 2017. Il a été instruit avec la participation de six experts rapporteurs membres de différents comités d'experts scientifiques de l'agence. Ces travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES «Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP».

Cet avis a été rédigé dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

Pour la rédaction de son avis, l'Anses s'est appuyée sur les documents suivants :

- le projet de texte soumis à la consultation publique ouverte par la Commission européenne sur son site internet du 09 octobre au 06 novembre 2017⁴ ;
- le Code de l'environnement, notamment le titre II du livre V de la partie législative et réglementaire, en particulier les articles L.523-1 à L.523-5 et R.523-12 ;
- le Code de la santé publique, notamment le titre VI du livre I^{er} de la partie législative, en particulier les articles L.5141-1, L.5161-1 et L.5311-1 ;
- le règlement REACH (CE) N° 1907/2006 entré en vigueur le 1^{er} juin 2007 concernant l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques ;
- les rapports d'expertise de l'Anses portant sur l'évaluation des risques sanitaires liés aux nanomatériaux, notamment celui relatif aux nanomatériaux et la sécurité au travail (Anses, mai 2008), ainsi que celui relatif à l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux pour la population générale et l'environnement (Anses, 2010) ;
- les résultats de l'action conjointe européenne *Nanogenotox* coordonnée par l'Anses (mars 2013) ;
- l'avis de l'Anses relatif à la modification des annexes de REACH en vue de la prise en compte des nanomatériaux n°2013-SA-0127 du 2 avril 2014

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Dans ses précédents avis relatifs à l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux pour les travailleurs, la population générale et l'environnement, l'Agence a fait le constat d'un manque de données disponibles pour évaluer la dangerosité potentielle des nanomatériaux pour l'Homme et l'environnement. Face à la croissance rapide du nombre de produits intégrant des nanomatériaux manufacturés, et constatant la difficulté à identifier la présence de nanomatériaux manufacturés dans les produits de consommation, l'Agence a recommandé, en particulier dans ses avis de 2008 et 2010, la création d'une base de données⁵ (R-Nano) permettant de répertorier les principales utilisations de nanomatériaux sur le territoire français afin d'en assurer la traçabilité. Cette traçabilité devait viser en particulier à mieux caractériser l'exposition des travailleurs et de la population générale aux produits contenant des nanomatériaux manufacturés et, *in fine*, à accroître le niveau des connaissances nécessaires, notamment par des recherches ciblées, à la réalisation d'évaluations de risque sanitaire. L'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition aux nanomatériaux manufacturés nécessite, en effet, de pouvoir déterminer l'origine et les conditions de l'exposition de la population concernée. Cette démarche présuppose le recueil de données permettant d'identifier la provenance, la nature, les quantités mises en jeu ainsi que l'usage de ces nanomatériaux manufacturés.

³ https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/initiatives/ares-2017-4925011_fr

⁴ https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/initiatives/ares-2017-4925011_fr

⁵ <https://www.r-nano.fr/>

L'Agence a par ailleurs souligné dans ses précédents avis la nécessité d'agir dans un contexte d'incertitude scientifique concernant les risques potentiels associés aux nanomatériaux manufacturés et aux produits finis en contenant.

La loi n° 2010-788 du 12 juillet 2010 relative à la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire et les textes réglementaire visant à sa mise en place répond en partie à ces recommandations.

Considérant que dans un domaine réglementaire communautarisé, qu'une action nationale isolée ne peut être durable, l'Agence a par ailleurs fait un certain nombre de recommandations et remarques sur la modification des annexes du règlement REACH lors de la publication de l'avis relatif à la modification des annexes de REACH en vue de la prise en compte des nanomatériaux n°2013-SA-0127 du 2 avril 2014.

Au vu des recommandations vis-à-vis de l'évolution du règlement REACH proposées par la commission européenne lors de la consultation publique du 9 octobre 2017 portant sur les annexes du règlement en vue de la prise en compte des nanomatériaux, sont détaillés les observations suivantes :

Commentaires généraux :

Au vu de la réactivité des nanomatériaux et des risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement, les demandes d'informations complémentaires ne devraient pas être assujetties à un tonnage de nanomatériaux mis sur le marché. Ainsi, la limitation liée à une bande de tonnage telle que définie au considérant 20 de la proposition, en l'occurrence 100 t/an, pour obtenir des informations supplémentaires de physico-chimie apparaît non justifiée et trop élevée au regard des risques potentiels suite à l'exposition à une ou des nanoformes possédant des paramètres physico-chimiques spécifiques ;

En se basant sur les premiers résultats de la déclaration obligatoire des nanomatériaux en vigueur en France⁶, le principe des « bandes de tonnages »⁷ ne peut s'appliquer aux nanomatériaux (en opposition aux produits chimiques « classiques » dans REACH). Étant entendu que la proposition de la Commission européenne porte uniquement sur la révision des annexes de REACH, et non sur la modification de l'article 12 du règlement lui-même qui définit les informations à soumettre en fonction des quantités pour une substance déclarée, l'éventuelle suppression des « bandes de tonnages » n'est pas applicable dans le cadre de l'exercice de révision des annexes de REACH. L'Anses insiste néanmoins sur le fait que différencier le niveau d'information requis pour la déclaration REACH en fonction de la quantité de substance produite n'est pas pertinent pour les nanomatériaux ;

Concernant la nécessité d'explicitier un certain nombre de définitions utilisées pour les nanomatériaux à l'aune des décisions du conseil d'appel (*Board of appeal*) de l'ECHA sur ce sujet^{8,9,10}

⁶ La première déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire s'est déroulée du 1^{er} janvier 2013 au 31 juin 2013

⁷ Selon l'article 12 du règlement REACH, les informations à soumettre sont fonction des quantités enregistrées (*i.e.* produites ou importées) en masse

⁸ <https://echa.europa.eu/web/guest/about-us/who-we-are/board-of-appeal/decisions/-/search-decisions/1101/search/true>

⁹ <https://echa.europa.eu/web/guest/about-us/who-we-are/board-of-appeal/decisions/-/search-decisions/301/search/true>

¹⁰ <https://echa.europa.eu/web/guest/about-us/who-we-are/board-of-appeal/decisions/-/search-decisions/302/search/true>

Les annexes du règlement REACH devraient explicitement faire référence à la recommandation sur la définition des nanomatériaux 2011/696/EU¹¹, le temps que cette définition soit définitivement adoptée. Il convient d'inclure dans le texte des annexes du règlement REACH une référence à cette recommandation et non des descriptifs sur les nanomatériaux, ces derniers étant susceptibles d'évoluer très prochainement suite aux différents travaux en cours sur la modification de la définition des nanomatériaux.

Des définitions complémentaires devraient être ajoutées concernant les termes « *nanoform* », « *set of nanoforms* » afin d'assurer la compréhension la plus large possible par tous ;

L'agence considère, en particulier, qu'une définition claire de « la solubilité d'une substance » doit être fournie dans le règlement REACH et ses annexes ;

Concernant l'identification des nanomatériaux :

Les huit paramètres physico-chimiques cités dans le projet de norme ISO TR13014:2012 (taille des particules, distribution granulométrique, l'état d'agrégation/agglomération dans le milieu considéré, la forme, l'aire de surface/aire de surface massique/aire de surface volumique, la composition, la composition chimique de surface, la charge superficielle, la solubilité/dispersibilité) et repris, en partie, dans les textes réglementaires définissant la déclaration obligatoire en France des substances à l'état nanoparticulaire, sont utiles et nécessaires, *a minima*, pour décrire une forme à l'échelle nanométrique ;

Concernant la caractérisation spectrale de nanomatériaux, la spectroscopie Raman devrait également être préconisée en plus des autres méthodes, particulièrement pour ce qui concerne les nanotubes de carbone ;

Les déclarants devraient utiliser le paramètre d'empoussièrément (« *dustiness* », c'est-à-dire la capacité d'une poudre de nanomatériau à former un aérosol), à des fins de caractérisation de l'exposition ;

Concernant la conduite des tests :

Concernant les tests toxicologiques et leurs modifications possibles telles que définies dans les documents guide, il importe de prendre en compte la bioaccumulation des nanomatériaux ainsi que des essais de toxicocinétique. De même, aucune voie d'exposition aux nanomatériaux ne devrait être privilégiée au détriment des autres. Considérant les usages multiples, plusieurs voies d'exposition devraient être testées aux faibles tonnages ;

Concernant l'ensemble des tests de toxicité/écotoxicité, la non réalisation d'un test doit systématiquement être scientifiquement justifiée ;

L'effet confondant de la dispersion de nanomatériaux lors de la réalisation de tests de toxicité/écotoxicité devrait être systématiquement évalué. Cette détermination du potentiel confondant ne devrait pas être optionnel ;

Le coefficient d'absorption/désorption des nanomatériaux en présence de protéines mérite d'être indiqué lors de la réalisation de tests afin de mieux connaître le comportement des nanomatériaux en présence de fluides biologiques. En l'état actuel des connaissances, ce paramètre est difficile à évaluer ;

¹¹ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32011H0696>

La solubilité d'un nanomatériau dans un milieu biologique donné ne préjuge pas de sa toxicité dans d'autres milieux biologiques. Par exemple, il a été montré que le nano-argent dissous se reforme sous forme de nanomatériaux dans l'estomac de rats. Par conséquent, l'Anses recommande de ne pas considérer la solubilité dans un milieu donné comme représentative de la toxicité général d'un nanomatériau. Il convient donc de fournir l'ensemble des données de solubilité d'un nanomatériau dans les milieux pertinents (eau, milieux biologiques, milieux environnementaux) ;

Au vu des préoccupations croissantes que soulèvent les effets des nanomatériaux sur le système immunitaire, les organes du système immunitaire devraient être pris en compte systématiquement lors de l'étude de toxicité répétée court-terme ;

La réactivité d'un nanomatériau est telle, qu'il convient de fournir les données de cinétique de transformation dans les milieux appropriés afin de déterminer exactement le devenir de ce nanomatériau dans les compartiments (biologiques, environnementaux) considérés ;

L'insolubilité d'un nanomatériau ne peut pas être utilisée comme seule justification pour la non réalisation d'essais de toxicité, de bioaccumulation ou d'adsorption/désorption ;

L'insolubilité d'un nanomatériau peut être source d'une toxicité indirecte comme par exemple l'ingestion par des espèces aquatiques d'agrégats de nanomatériaux et la translocation de ceux-ci au niveau du tractus digestif de l'espèce considérée ;

Concernant les tests d'écotoxicité, les tests sur les algues sont utiles même pour des nanomatériaux insolubles puisque certains nanomatériaux se retrouvent fixés « en paquet » sur les algues (« *cluster* ») du fait de la taille et/ou des propriétés physico-chimiques afférentes. De plus, les phénomènes d'agrégation/agglomération conduisant à la présence de particules en suspension peuvent conduire à une toxicité indirecte pour les algues en diminuant l'intensité lumineuse reçue.

Concernant l'utilisation d'une lecture croisée (*read-across*) :

Conformément aux principes généraux du règlement REACH, il incombe au déclarant de démontrer la pertinence et d'apporter une justification scientifique de la réalisation des tests ou méthodes utilisées et de toutes les simplifications faites dans sa déclaration, y compris des lectures croisées (« *read-across* ») proposées entre les différentes formes de la substance ;

L'utilisation de critères de regroupement, basés sur différents paramètres physico-chimiques spécifiques, que ce soit des regroupements de familles de nanomatériaux ou au sein d'un même élément chimique est possible pour réaliser des batteries de tests, comme cela a été mis en évidence par les résultats du projet européen *Nanogenotox*. Néanmoins, au sein d'une même famille de nanomatériaux, les résultats d'un nanomatériau ne pourront être extrapolés à un autre sans avoir pris en compte la variabilité inhérente aux différences physico-chimiques spécifiques des formes présentes au sein d'un regroupement (par ex : cristallinité et taille identique, mais fonctionnalisation différente). Les éventuels regroupements effectués sous la responsabilité du déclarant devront être scientifiquement justifiés.

La catégorisation ou regroupement de familles de nanomatériaux ne peut être faite que pour un usage précis. De fait, la justification d'une catégorisation nécessite l'analyse du cycle de vie des nanomatériaux de manière exhaustive ;

De nombreuses références sont faites sur les modèles QSAR, cependant ce type de modélisation n'est actuellement pas validée pour les nanomatériaux. Le recours à ce type de modélisation

devrait se faire de manière limitée à des cas scientifiquement étayés. De plus, il est important de noter que les modélisations QSAR ne permettent pas, à eux seuls, de classer une substance CMR ainsi que selon les critères de l'annexe XIII.

Les modèles QSAR pourraient également être développés et réalisés sur des milieux d'exposition modélisés plus spécifiques tels que des milieux biologiques de synthèse comme les fluides gastriques simulés. Ce type de modélisation plus spécifique permettrait d'avoir une image du comportement des nanomatériaux au sein de micro-environnements (par ex : fluide pulmonaire, compartiment sanguin, branchies, ...), traduisant plus fidèlement les interactions des nanomatériaux avec le matériel biologique ou inorganique des environnements considérés. De plus, il convient d'être particulièrement vigilant quant à la notion de biodisponibilité des nanoparticules mais également de la possibilité d'avoir des phénomènes de recristallisation dans les milieux de tests considérés. Il conviendra de faire particulièrement attention aux produits de sorties lors de réalisation et de l'interprétation de données de modélisation QSAR du fait de la très forte similarité de plusieurs nanomatériaux. Ces similarités peuvent masquer une forte variabilité vis-à-vis de la réalité physico-chimique et éco/toxicologique dans des conditions environnementales ;

L'appréciation de la similitude (« *sameness* ») des différentes formes de nanomatériaux est une question importante, notamment pour l'évaluation des risques. Ainsi, les traitements de surface des nanomatériaux confèrent à ceux-ci de nouvelles propriétés, en raison de la surface spécifique des nanomatériaux plus élevée que celle des matériaux massiques. Ces changements de propriétés ne sont pas prévisibles sans connaissance préalable du traitement de surface. Une fois identifiés, trois cas de figures sont envisageables :

- le dépôt d'un film (« *coating* ») totalement couvrant qui ne se dégrade pas dans le temps. Le cœur du nanomatériau n'est plus accessible et on considère alors cette substance comme un nouveau nanomatériau ;
- le dépôt d'un film dégradable ((bio)dégradable, photodégradable, *etc.*) couvrant. Il faut considérer les risques liés au nanomatériau avec et sans traitement de surface et la toxicité de la substance déposée car l'ensemble des formes existe potentiellement ;
- le dépôt d'un film non couvrant mais définitif, il faut alors envisager le tout comme un alliage en considérant le composant le plus toxique.

Le texte des annexes doit être harmonisé avec le règlement CLP afin d'utiliser la même terminologie, et ainsi faire référence uniquement au GHS¹².

Dans le cadre de la prochaine modification des annexes du règlement REACH visant à prendre en compte les nanomatériaux, l'Anses propose un certain nombre de modifications du texte des annexes afin de mieux renseigner les formes et les quantités de nanomatériaux utilisés. Il importe que ces modifications permettent également de renseigner les précautions à prévoir lors de l'utilisation de ces nanomatériaux.

Les lignes directrices de l'OCDE proposées pour les tests requis actuellement dans les annexes sont en partie applicables mais nécessitent des modifications pour tenir compte de la spécificité des nanomatériaux, comme indiqué dans le document ENV/JMMONO(2009)21 de l'OCDE ou dans les conclusions de l'action conjointe européenne *Nanogenotox*. En effet, suite à la réalisation de ce projet européen, a été mis en évidence le fait que la réalisation d'essais de génotoxicité avec des nanomatériaux de référence, par différentes équipes de recherche appliquant les mêmes

¹² Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), en français Système général harmonisé ou SGH, un système international d'étiquetage des matières dangereuses.

protocoles de préparations et de tests, généraient des résultats divergents sans qu'une conclusion ferme et définitive puisse être obtenue quant aux causes de ces variations. Ainsi, il est nécessaire que des tests spécifiques aux nanomatériaux soient mis au point et intégrés à terme dans le règlement REACh. Ces évolutions sont actuellement en cours de réalisation et concernent un certain nombre de lignes directrices de l'OCDE qui sont modifiées et adaptées pour l'évaluation des nanomatériaux. Dans cette attente, l'Anses suggère que soient prises en compte toutes les informations détaillées, fournies par les déclarants, s'appuyant sur des protocoles et des méthodes utilisés aujourd'hui par eux pour documenter les éléments exigés par le règlement REACh et qui, ne font pas encore l'objet d'un encadrement réglementaire.

L'Anses recommande donc que la spécificité des nanomatériaux exposée ci-dessus soit prise en compte lors de la révision des annexes du règlement REACh.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Au vu de l'ensemble de ces éléments, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES «Substances chimiques visées par les règlements REACh et CLP».

Dr Roger GENET

MOTS-CLES

Nanomatériaux, REACh, révision, réglementation, Commission européenne

ANNEXE 1

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

COMITÉ d'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES «Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP».

Président

M. Jean-Ulrich MULLOT – Docteur en Pharmacie – Service de Santé des Armées.

Vice-président

Mme Paule VASSEUR – Professeur de toxicologie, chercheur toxicologue écotoxicologue – Retraitée de l'université de Lorraine.

Membres

Mme Isabelle BILLAULT – Maître de conférences – Université Paris Sud.

M. Christophe CALVAYRAC – Maître de conférence – Université de Perpignan Via Domitia.

Mme Marie-Laure COINTOT – Docteur en pharmacie – Ministère des Armées.

M. Richard DANIELLOU – Professeur des universités, vice-doyen UFR – Université d'Orléans.

M. René HABERT – Professeur des universités émérite – Université Paris Diderot.

Mme Guillermina HERNANDEZ-RAQUET – Directeur de recherche – INRA.

M. Ludovic LE HEGARAT – Chef d'unité adjoint Toxicologie des contaminants – Laboratoire de Fougères – Anses.

Mme Olwenn MARTIN – Chargée de recherche – Brunel University London.

Mme Laura MAXIM – Chargée de recherche – CNRS.

M. Christophe MINIER – Professeur des Universités – Université de Normandie.

M. Jean-Ulrich MULLOT – Docteur en Pharmacie – Service de Santé des Armées.

Mme Laurence MUSSET – Retraitée depuis juin 2017 (auparavant Ingénieur de recherche, responsable valorisation au CNRS).

M. Fabrizio PARISELLI – Ingénieur d'étude toxicologue – CNRS.

Mme Cécile QUANTIN – Professeur des universités – Université Paris Sud.

M. Bernard SALLES – Professeur de toxicologie, directeur d'unité – Université de Toulouse et INRA.

Mme Valérie SEROR – Chargée de recherche – INSERM.

M. Alain SIMONNARD – Docteur es Sciences Pharmaceutiques – Expert toxicologue - Retraité de l'INRS (Directeur du département de toxicologie et de biométrie).

Mme Catherine VIGUIE – Directrice de recherche, vétérinaire – INRA.

PARTICIPATION ANSES

Mme Cécile MICHEL, adjointe au chef d'unité – Anses

M. Jean Nicolas ORMSBY, responsable Direction de l'Évaluation des Risques – Anses

M. Stéphane JOMINI, coordinateur d'expertise scientifique – Anses

Mme Séverine BOIX-PETRE, secrétariat administratif – Anses