

Direction de l'évaluation des risques

Comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques physico-chimiques dans l'alimentation »

Procès-verbal de la réunion Du 05 février 2020

Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

Etaient présent(e)s :

- Membres du comité d'experts spécialisé : P.M. Badot [PMB], M-Y Bottein [MYB], M. Clauw [MC], N. Delcourt [ND], E. Engel [EE], J. Gay-Queheillard [JGQ], P. Jitaru [PJ], B. Le Bizec [BLB], C. Lanier [CL], R. Le-Garrec [RLG], N. Loiseau [NL], D. Makowski [DM], E. Marchioni [EM], J-F Masfaraud [JFM], F. Nessler [FN], Y. Sivry [YS], K. Tack [KT], P. Vasseur [PV].
- Coordination scientifique de l'Anses

Etaient excusé(e)s, parmi les membres du collectif d'experts :

C. Atgié [CA], C. Demeilliers [CD], S. Khier [SK], E. Lance [EL], L. Le Hegarat [LLH], C. Mattei [CM], A.C. Roudot [ACR].

Présidence

M. Le Bizec assure la présidence de la séance pour la saisine 2016-SA-0226 : nanomatériaux dans les produits destinés à l'alimentation.



1. ORDRE DU JOUR

Les expertises ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions sont les suivantes :

1. Saisine 2016-SA-0226 : nanomatériaux dans les produits destinés à l'alimentation.

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

Le président, après avoir vérifié en début de réunion que les experts n'ont pas de nouveaux liens d'intérêts à déclarer, précise que l'analyse des liens déclarés n'a pas mis en évidence de risque de conflit au regard des points de l'ordre du jour mentionné ci-dessus.

3. SYNTHÈSE DES DÉBATS, DÉTAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

3.1. SAISINE 2016-SA-0226 : nanomatériaux dans les produits destinés à l'alimentation.

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 18 experts sur 25 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

3.1.1. Contexte

En raison des préoccupations concernant les risques potentiels des nanomatériaux pour la santé humaine *via* l'alimentation, et des interrogations persistantes, notamment exprimées dans l'espace public, il convient d'améliorer les connaissances relatives aux dangers et à l'exposition des consommateurs à la fraction nanométrique de ces nanomatériaux.

Objet de la saisine et périmètre d'étude

Dans ce contexte, le GT « nano et alimentation » a été constitué afin de répondre aux demandes suivantes :

- 1) Réaliser une étude détaillée de la filière agroalimentaire
- 2) Prioriser les substances et/ou produits finis en fonction de critères pertinents
- 3) Réaliser une mise à jour des données disponibles (effets toxicologiques et données d'exposition)
- 4) Étudier la faisabilité d'une évaluation des risques sanitaires relatifs aux nanomatériaux
- 5) Effectuer, au vu des résultats obtenus en 4), une évaluation des risques sur les nanomatériaux prioritaires.

Afin de répondre à ces demandes, l'Anses a proposé le découpage suivant :

- Phase 1 : réaliser une étude détaillée de la filière agroalimentaire



- Phase 2 : mener une analyse des critiques et des contestations relatives à la présence des nanomatériaux dans l'alimentation et des différentes dimensions qu'elles soulèvent (scientifiques, réglementaires, économiques, sociétales).
- Phase 3 : considérer la question de l'évaluation des risques portant sur l'exposition aux nanomatériaux manufacturés d'adjonction volontaire contenus dans les produits destinés à l'alimentation humaine identifiés au cours de la Phase 1, en considérant les points suivants :
 - la priorisation des substances et/ou produits finis d'intérêts en fonction de critères pertinents ;
 - la réalisation d'une revue des données disponibles (effets toxicologiques et données d'exposition) relative aux substances préalablement priorisées.

Le champ d'investigation de cette saisine s'intéresse uniquement aux nanomatériaux d'adjonction volontaire dans l'alimentation humaine, cela concerne :

- les additifs alimentaires ;
- les substances utilisées dans les matériaux au contact des denrées alimentaires (MCDA) actifs et intelligents et mises volontairement au contact des denrées alimentaires.

Les nanomatériaux manufacturés ajoutés volontairement lors du traitement des matières premières, des aliments ou de l'eau mais n'ayant pas pour objectif technologique de se retrouver dans les denrées alimentaires ne seront pas considérés dans le cadre de ce travail, cela concerne :

- des résidus d'auxiliaires technologiques ;
- des résidus issus de la migration des matériaux au contact des denrées alimentaires (MCDA) autres que les emballages actifs et intelligents et des matériaux au contact de l'eau (MCDE) ;
- des résidus de traitement ou d'adduction des Eaux Destinées à la Consommation Humaine (EDCH) ;
- des résidus de médicaments vétérinaires ;
- des résidus de traitements phytosanitaires ;
- des résidus de produits biocides utilisés comme produits désinfectants ou autres usages ;
- ou encore d'autres nanomatériaux dus (ou liés) à la contamination fortuite de la chaîne alimentaire.

Certains nanomatériaux sont utilisés au sein de compléments alimentaires. Cependant, compte tenu du manque d'information relatif à la nature des nanomatériaux utilisés, des compléments alimentaires concernés et des habitudes de consommation, ces produits n'ont pas été considérés au sein de cette saisine.

L'exclusion de ces nanomatériaux ne présage pas d'une absence de préoccupation sanitaire. Les nanomatériaux présents dans les résidus cités ci-dessus ainsi que ceux utilisés dans les compléments alimentaires pourront faire l'objet d'une évaluation du risque dans le cadre d'une saisine ultérieure.

Enfin, concernant les populations considérées, cette saisine se focalise principalement sur l'exposition des consommateurs aux nanomatériaux manufacturés *via* l'alimentation. La question de l'exposition des travailleurs (par voie inhalatoire, cutanée et orale) sera abordée dans cet avis et traitée parallèlement en marge de l'exposition des consommateurs (par voie orale).

Cet avis se réfère aux deux premières phases de l'expertise à savoir : (i) la réalisation d'une étude détaillée de la filière agroalimentaire et (ii) l'analyse des critiques/contestations relatives à la présence des nanomatériaux dans l'alimentation et des différentes dimensions qu'elles soulèvent



(scientifiques, réglementaires, économiques, sociétales). La phase 3, en lien avec la question de l'évaluation des risques portant sur l'exposition aux nanomatériaux manufacturés d'adjonction volontaire, fera l'objet d'un rapport ultérieur. Néanmoins, des premiers éléments en lien avec la méthodologie d'évaluation du risque des nanomatériaux manufacturés seront abordés dans la dernière partie de cet avis.

3.1.2. Organisation de l'expertise

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

L'Anses a confié au groupe de travail « nano et alimentation », rattaché aux comités d'experts spécialisés « Evaluation des risques liés aux agents physiques et nouvelles technologies » (CES AP) et « Evaluation des risques physico-chimiques liés aux aliments » (CES ERCA), l'instruction de cette saisine. Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement aux CES AP et ERCA (tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques) entre septembre 2017 et février 2020.

Les travaux du groupe de travail ont été adoptés par le CES ERCA (CES pilote) réuni le 05 février 2020.

3.1.3. Résumé des discussions en séance

Séance du 20 juin 2018

La coordination du GT « Nanos et Alimentation » présente l'avancée du groupe de travail (mi-mandat). Elle souligne les ambiguïtés liées à l'existence de 2 définitions distinctes des nanomatériaux. A titre d'exemple, l'EFSA a évalué le dioxyde de titane (E171) comme un produit non nano (recommandation de définition de la CE 2011/696/UE), alors que selon la réglementation INCO, son utilisation dans un produit alimentaire impose un étiquetage « [nano] » de cet additif (définition INCO).

Dans le cadre de son travail, le GT estime que la définition INCO est plus adaptée au contexte de l'expertise.

Le CES s'interroge sur la saisie d'autres agences de sécurité sanitaire, comme l'ANSM. Il est précisé qu'il existe des interactions avec le HCSP, mais aucune avec l'ANSM (bien que le E171 soit très utilisé dans les médicaments).

La coordination présente la méthodologie de travail suivie par le GT. La première étape considère les activités recensées au niveau de la filière alimentaire : 60 additifs identifiés comme étant susceptibles de contenir des formes nanos. La seconde étape consiste à caractériser plus précisément les nanomatériaux dits « avérés » : 7 substances (identifiées par microscopie électronique). Enfin, la troisième étape sera de conduire une évaluation des risques « nanos-spécifiques » pour les substances précédemment identifiées. La prise en compte du contexte sociétal permettra de bien cerner les enjeux sociopolitiques, réglementaires, éthiques et scientifiques.

Le CES demande si les bénéfices sont considérés. Il est précisé que seuls les aspects de sécurité sanitaire sont considérés.

Les 60 substances nanos suspectées sont principalement utilisées sous forme d'additifs alimentaires dans les aliments. Parmi les 7 nanomatériaux dits avérés (dioxyde de silice, dioxyde de titane, oxydes de fer, carbonate de calcium, phosphate tricalcique) le SiO₂, TiO₂ et oxydes de fer font parties des préoccupations communiquées par les ONG. Cependant, le nano-Argent et nano-Or identifiés également par les ONG, ne semblent pas beaucoup utilisés dans le domaine alimentaire et pourraient être amenés à disparaître.

Le GT a acté le fait que les nanomatériaux organiques sont moins prioritaires, sur un plan sanitaire, que les nanomatériaux inorganiques.



Le CES s'interroge sur la présence de sulfate de cuivre dans les laits. Sa fonction n'est pas claire, sachant que par ailleurs, c'est aussi un fongicide. Il pourrait être intégré aux aliments également en tant qu'oligoéléments. Le GT travaille cette question.

Séance du 18 octobre 2018

La coordination présente le contexte et l'état d'avancement de la saisine relative aux nanomatériaux dans l'alimentation. Cette saisine s'intéresse uniquement à l'ajout intentionnel (additifs alimentaires et MCDA actifs et intelligents) des nanomatériaux dans le domaine de l'alimentation humaine. Elle exclue donc les autres voies d'entrées des nanomatériaux via les résidus de médicaments, de pesticides, du traitement de l'eau.... Les objectifs de cette saisine sont multiples : décrire la filière alimentaire manipulant des nanomatériaux, dépeindre les enjeux sociaux politiques (respect des règlements et de l'étiquetage, débat et controverses sur les substances préoccupantes, nécessité d'un moratoire), identifier les nanomatériaux et leurs usages dans les aliments, réfléchir à la faisabilité d'une ERS spécifique aux nanomatériaux. L'étude de filière, l'identification des substances et la description du contexte socio politique sont en cours de finalisation. La présentation insiste notamment sur l'identification des nanomatériaux. Deux listes de substances ont été élaborées par le GT en charge du dossier :

- Une liste de substances pour lesquelles la présence de forme nano est avérée,
- Une liste de substances pour lesquelles la présence de forme nano est suspectée.

Pour élaborer ces listes, le GT a mis en place une méthodologie analytique. L'identification des substances pour lesquelles la présence de forme nano est avérée repose sur la présence d'observation au microscope électronique. Cette technique a été choisie car elle permet :

- d'obtenir des distributions en taille des particules,
- de distinguer les formes primaires des agrégats/agglomérats,
- d'obtenir des mesures fiables,
- d'obtenir des informations chimiques élémentaires, complémentaires (via EDX par exemple).

Ainsi, les substances pour lesquelles la présence de forme nano est avérée sont : le carbonate de calcium, le dioxyde de titane, le dioxyde de silicium, les oxydes de fer, le phosphate tricalcique. Ces substances sont des additifs alimentaires autorisés.

Par manque de temps les résultats relatifs aux produits alimentaires contenant ces additifs n'ont pas été présentés et seront abordés lors du prochain CES.

Plusieurs éléments de discussions ont été abordés au cours de cette séance :

- Les substances organiques et les virus sont-ils considérés ?

Il est précisé que la nature chimique des nano est très diverse : inorganique, organique, composite. Cependant les objets vivants (virus par exemple) ne sont pas considérés. Dans le cadre de cette saisine, seuls les nanomatériaux manufacturés organiques, inorganiques et composites sont considérés.

- A quoi correspond la valeur de 150 nm en sp-ICPMS évoquée pour la mesure des nano ? Cette valeur correspond à une limite de détection pour les particules de silice. Il existe un bruit de fond important en sp-ICPMS avec la silice.

- L'EFSA a récemment réévalué des additifs contenant des nano (notamment TiO₂), comment l'Anses va elle se positionner par rapport à ses réévaluations ?

Le GT s'affranchit du seuil de 50% (en nombre de particules) rapporté dans la recommandation de la commission européenne alors que l'EFSA le considère pour ses évaluations. Le TiO₂ n'est pas considéré comme un nanomatériau et a été évalué via des approches développées pour des substances chimiques. Le GT proposera, si possible, une approche nano spécifique en s'appuyant sur des guides techniques préalablement publiés (nanoREG1 , EFSA...).



- Pas de présence de nanoparticules d'argent dans l'alimentation ?

L'argent est utilisé comme additif alimentaire, aucune publication ne nous permet d'affirmer la présence de nanoparticules dans cet additif. En revanche, des particules d'argent utilisées dans les MCDA peuvent migrer du matériau vers l'aliment.

Séance du 21 novembre 2018

Au cours de cette séance, la coordination rappelle la démarche globale de la saisine qui se décline en 2 grandes étapes : étude de la filière alimentaire et évaluation du risque des substances identifiées au cours de l'étude de cette filière. Dans le cadre de l'étude de la filière alimentaire, la présentation se focalise sur la méthodologie mise en place pour identifier les aliments susceptibles de contenir les nanomatériaux identifiés. L'identification des produits s'est reposée sur 2 bases de données :

- L'OQALI (Observatoire de la Qualité des Aliments) : liste les produits alimentaires que l'on peut retrouver sur le marché français. Elle rapporte les informations indiquées sur l'étiquetage.

- GNPD (Global New Product Database), base de données internationale utilisée en complément de l'OQALI car cette dernière ne s'intéresse pas aux produits de confiseries.

Parmi les 45 additifs alimentaires susceptibles de contenir des fractions nanométriques, 19 n'ont pas été retrouvés dans les bases de données, cela signifie que ces additifs ne sont pas étiquetés sur les produits alimentaires référencés dans les bases de données. Ainsi 26 additifs alimentaires (nano suspectés + avérés) ont été identifiés au sein de ces bases. Plus précisément, 900 produits alimentaires (soit 3% des produits totaux) contiennent au moins l'un des additifs dit « avérés nano » et 4 300 produits alimentaires (soit 14,2% des produits totaux) contiennent au moins l'un des additifs avérés ou suspectés nano. Parmi les 30 catégories alimentaires considérées dans les bases, 4 (confitures, conserves de fruits, sirops, margarine), ne sont pas concernées par la présence de nanomatériaux.

Au vu de la disparité des occurrences relevée dans les produits alimentaires, le GT nano et alimentation souhaiterait faire le focus sur certaines catégories alimentaires en se basant sur des critères qui sont en cours de discussion. Actuellement les critères envisagés sont les suivants :

- Nombre de produits alimentaires contenant des nanos pour chaque catégorie
- Proportions de produits contenant des nanos pour chaque catégorie
- Population sensible

Ces critères ne sont pas remis en cause par le CES. Ces critères seront à nouveaux discutés par le GT nano afin d'être consolidés. Cependant, il est précisé qu'il manque une approche un peu plus robuste. Une approche statistique est alors proposée par l'un des membres du CES afin d'identifier des différences significatives relatives aux proportions de nano que l'on peut retrouver entre les différentes catégories alimentaires. Actuellement, l'approche est purement descriptive, cette approche sous la forme d'histogramme permet de rendre compte de la réalité de marché.

Des experts relecteurs seront bientôt sollicités pour la relecture du document relatif à l'identification des substances dont la méthodologie avait été présentée lors de la précédente réunion.

Le CES discute les éléments suivants :

- Beaucoup de produits alimentaires concernés sont des confiseries ou glaces/sorbets, quel est l'usage revendiqué des nanomatériaux utilisés dans ces produits ?

Les additifs utilisés sont majoritairement des colorants.

- Est-ce que les produits alimentaires rapportés dans les bases de données sont ceux pour lesquels la mention [nano] (obligation réglementaire) est rapportée sur l'emballage ?

La loi n'est pas respectée (le terme [nano] n'est pas indiqué sur l'emballage). Ce sont les codes additifs alimentaires qui sont rapportés sur l'emballage et donc dans la base.

- Pourquoi les niveaux de consommation ne sont pas utilisés comme critères de choix pour la mise en avant de certaines catégories alimentaires ?



Les catégories alimentaires ne sont pas référencées de la même manière dans l'OQALI et dans l'INCA. Pour le moment, il apparaît difficile d'attribuer des niveaux de consommation à chacune des catégories alimentaires référencées dans l'OQALI, mais les discussions sont en cours. Il est précisé que l'exposition pour ces nanomatériaux n'est pas bien décrite, le paramètre « nombre de produits concernés » ne nous renseigne pas sur l'exposition mais on peut supposer que plus nous sommes exposés à un nombre de produits important et plus le niveau d'exposition sera important. Des données non exhaustives sur la concentration des additifs dans les denrées alimentaires sont disponibles.

- Comment fait-on pour analyser des nanos dans des produits alimentaires ?

Il existe des techniques d'extraction adaptées à la matrice alimentaire (extraction par solvant puis rinçage par centrifugation). Les particules extraites sont ensuite disposées en fine couche avant l'observation en microscopie électronique.

- Est-ce que les additifs/ingrédients (notamment poudre à lever ou carbonate de sodium) nano restent sous forme nano lors de la formulation des aliments ?

Le GT considère l'additif avant son incorporation dans la matrice alimentaire ou son ingestion. Les étapes de référencement et d'identification des substances contenant des fractions nanométriques reposaient uniquement sur la caractérisation physico-chimique (composition élémentaire et taille) de l'additif avant son incorporation dans le produit fini. Il est également important de caractériser ces produits tels qu'ils sont manipulés par les travailleurs de la filière afin de savoir à quelles formes ils sont exposés. Les notions de solubilité seront considérées dans un second temps pour les étapes d'évaluation du risque.

- Est-ce que les critères de sévérité des additifs pourraient être inclus pour le choix des catégories alimentaires à mettre en lumière ?

Les données de dangers seront abordées dans un second temps mais ne pourront pas être intégrées dans le choix des catégories alimentaires à mettre en avant.

- Ces additifs sont autorisés avec des DJA, pourquoi sont-ils préoccupants ?

Ces additifs sont controversés, leurs évaluations ne se préoccupaient pas de la fraction nanométrique. Or, des études récentes amènent de nouveaux éléments quant à certains effets sur la santé. L'objectif du GT sera de proposer une approche d'évaluation du risque qui soit adaptée à ce type de particules.

Séance du 20 novembre 2019

Le GT, en se basant sur la littérature scientifique, les rapports d'agence (Anses, Efsa), l'outil de déclaration R-nano et la littérature grise, a identifié 36 additifs alimentaires et 16 additifs technologiques utilisés dans les MCDA constitués ou susceptibles de contenir des nanomatériaux. Ces substances présentent des caractérisations physico-chimiques très hétérogènes. Ainsi, le GT a décidé de catégoriser ces substances à deux niveaux : en fonction de leur nature chimique (organique, inorganique, composite) puis en fonction du niveau de preuve démontrant la présence de nanomatériaux (le niveau de preuve le plus élevé correspond à la présence d'observation de particules nanométrique en microscopie électronique). Cette catégorisation a permis de générer 2 listes :

- Substances pour lesquelles la présence de nanomatériaux est avérée ;
- Substances pour lesquelles la présence de nanomatériaux n'est pas confirmée.

Le GT estime que la microscopie électronique est la meilleure approche pour caractériser la taille des particules avec une bonne fiabilité. D'autres approches moins contraignantes (car automatisées) sont avant tout utilisées comme outil de screening telles que la DLS (diffusion de la lumière) et la sp-ICP-MS. Dans le cas de la DLS, la fiabilité de la mesure dépend de la stabilité et



de la forme des particules. Dans le cas de la sp-ICP-MS la plus petite taille mesurable va dépendre de la nature chimique des particules.

L'identification des produits alimentaires repose sur les bases de données Oqali (observatoire de la qualité des aliments) et GNPD (global new product database). Ces bases recensent la composition des aliments via l'étiquetage des emballages, elles permettent donc d'identifier les produits contenant les additifs alimentaires mais ne permettent pas de déterminer des niveaux d'exposition. Parmi les 36 additifs alimentaires recherchés dans ces bases, 17 ne sont pas référencés. Les principales substances retrouvées dans l'ordre décroissant d'occurrence sont : le carbonate de Na (fluidifiant, poudre à lever), les phosphates de Ca (fluidifiant, acidifiant, poudre à lever), le carbonate de Ca (colorant), Le TiO_2 (colorant), les oxydes de fer (colorant), le SiO_2 (fluidifiant).

En considérant l'ensemble des nanomatériaux référencés (avérés + non confirmés), 26 des 30 catégories alimentaires répertoriées dans les bases de données sont susceptibles de contenir au moins l'un des nanomatériaux listés, ce qui correspondrait à environ 4500 produits alimentaires. Les catégories alimentaires possédant le plus grand nombre de produits intégrant des nanomatériaux avérés + non confirmés sont : les biscuits/gâteaux ; les glaces et sorbets ; les viennoiseries/desserts surgelés ; les produits laitiers et les produits traiteurs.

Dans le cas des nanomatériaux avérés uniquement, 25 des 30 catégories alimentaires répertoriées dans les bases de données sont susceptibles d'en contenir, ce qui correspondrait à environ 900 produits alimentaires. Les catégories alimentaires possédant le plus grand nombre de produits intégrant des nanomatériaux avérés sont : les confiseries, les glaces et sorbets, les céréales du petit déjeuner, les aliments infantiles et les bouillons et potages.

Le GT a décidé de concentrer ses réflexions sur 5 catégories alimentaires : biscuits/gâteaux, glaces et sorbets, viennoiseries/desserts surgelés, confiseries, laits infantiles. Ces dernières ont été choisies car elles possèdent le plus grand nombre de produits alimentaires intégrant des nanomatériaux et qu'elles sont consommées par des populations sensibles (enfants et enfants de moins de 3 ans).

Parmi les nanomatériaux identifiés seuls le carbonate de Ca, la silice amorphe, le phosphate tricalcique, le silicate de Ca, les oxydes de fer et le dioxyde de titane sont candidats à une ERS nanospécifique. Ces substances sont celles pour lesquelles la présence de nanomatériaux est avérée.

Le GT élabore une méthodologie d'ERS nanospécifique car les méthodes actuelles ont été élaborées pour des substances à l'état moléculaire et ne sont pas transposables à ces mêmes substances sous formes nanoparticulaires. La première étape consiste à mettre à jour les données toxicologiques et d'exposition de ces substances. A l'heure actuelle, seul le TiO_2 est considéré pour l'exercice d'évaluation du risque nanospécifique.

Echanges avec le CES :

- Pourquoi se focaliser sur les nanomatériaux manufacturés ?

Ce qui est ajouté intentionnellement dans l'aliment est manufacturé.

- Est-ce que tout ce qui est ajouté est forcément intentionnel ?

L'intentionnalité porte sur l'ajout et sur la production. Concernant l'ajout, prenons l'exemple du E 171, les industriels n'ont pas l'intention de produire la fraction de particules inférieures à 200 nm. Or, les processus de fabrication par broyage entraînent inévitablement la production de particules inférieures à 200 nm. Le GT a décidé de ne pas tenir compte de la notion d'intentionnalité (ajout ou production), tous matériaux contenant des particules de l'ordre de 100 nm ou moins ont été considérés.

- Les assemblages moléculaires sont-ils considérés dans la définition proposée par le GT ?

Oui car la définition considère les matériaux inorganiques, organiques et composites.

- Existe-il d'autres agences européenne travaillant sur les nano ?



Il existe un network nano géré par l'Efsa qui a notamment proposé récemment un guide technique pour l'évaluation du risque des nano. Les travaux du GT se distinguent sur la méthodologie d'évaluation du risque proposée par l'Efsa. Cette méthodologie est en cours de réflexion.

Le CES précise que les mesures en sp-ICP-MS ne conduisent pas à une mesure de diamètre hydrodynamique mais à un diamètre théorique calculé à partir de la masse des éléments détectés et d'hypothèses sur la forme et la densité des particules.

Pour les nanomatériaux non confirmés il faut préciser non confirmés par microscopie électronique.

Le CES précise que certaines substances identifiées par le GT n'ont pas de VTR, ce qui est une limite pour la mise en place d'une ERS. Il est précisé que l'évaluation du risque sera nanospécifique, seule la forme particulière des substances sera prise en compte. Si elles existent, les VTR utilisées devront être déterminées à partir de la forme particulière et non de la forme moléculaire suite à une dissolution totale.

Des relecteurs sont identifiés pour la relecture du rapport et ont accepté cette tâche, ils en sont remerciés : M. Clauw ; C. Atgié, N. Loiseau, E. Engel, P. Jitaru.

Séance du 14 janvier 2020

La coordination rappelle que cette saisine s'intéresse aux nanomatériaux manufacturés d'adjonction volontaire dans les aliments et qui ont pour vocation technologique de se retrouver dans les produits finis. Cela concerne les additifs alimentaires et les additifs technologiques utilisés dans les MCDA « actifs et intelligents ». Sont exclus de cette saisine les nanomatériaux manufacturés qui n'ont pas vocation technologique de se retrouver dans les produits finis (auxiliaires technologiques, pesticides, biocides, etc.). Un bref résumé de la séance précédente est proposé concernant l'étude de la filière alimentaire utilisant des nanomatériaux manufacturés (qualification de nanomatériau manufacturé élaborée par le GT, identification et catégorisation des nanomatériaux manufacturés, produits alimentaires concernés). La présentation met l'accent sur la méthodologie d'aide à la décision permettant d'orienter l'ERS des nanomatériaux vers une approche standard ou nanospécifique. Cette méthodologie se déroule en 2 étapes comme illustrées ci-dessous.

L'étape 1 consiste à vérifier si oui ou non le matériau étudié répond à la qualification de nanomatériau manufacturé élaborée par le GT. Si « non », l'ERS suivra une approche standard. Si la réponse est « oui » alors l'étape 2 est considérée. Cette étape 2 pose la question de la dissolution des nanomatériaux manufacturés. Pour répondre à cette question, 2 protocoles sont proposés. Le GT préconise de suivre le protocole 1 en première intention car facile et rapide à mettre en œuvre. Ce protocole 1 intègre une mise en suspension des nanomatériaux dans un milieu mimant les conditions du tractus gastro-intestinal (à pH1 et à pH7), une incubation de 2h à 37°C, puis une observation au microscope électronique (ME). Si des nanomatériaux sont observés, alors l'ERS suivra une approche nanospécifique. Si aucun nanomatériau n'est observé, le protocole 2 sera considéré. Ce protocole 2 est identique au protocole 1 mais intègre en plus une étape de pré-concentration avant l'observation au ME. En effet, l'absence de nanomatériau lors de l'observation au ME du protocole 1 peut être liée à des niveaux de concentration trop faibles.

Suite aux discussions, le CES demande d'apporter les modifications suivantes :

- le terme protocole est remplacé par le terme stratégie (car manque de précision sur les conditions opératoires)
- il est précisé que la ME devra toujours être couplée à l'EDX
- des précisions doivent être apportées concernant les difficultés rencontrées par le GT à fixer des paramètres précis (concentration en nanomatériau, composition du milieu dispersant, etc.). En effet, il est précisé que l'absence de tests standardisés et la variété



des nanomatériaux ne permettent pas de proposer des protocoles détaillés applicables à l'ensemble des nanomatériaux identifiés.

- Une recommandation sera ajoutée concernant les études à mettre en place relatives aux phénomènes de dissolution des nanomatériaux dans les conditions du tractus gastro-intestinal.

Séance du 5 février 2020

L'objectif de la séance est la validation de l'avis nano et alimentation. Au cours de la séance, les éléments suivants ont été intégrés à l'avis :

- la qualification du terme nanomatériau manufacturé est modifiée, le terme « dimension de l'ordre de 100 nm ou moins » est remplacé par « dimension comprise entre 1 et 100 nm (nano-échelle) ».
- le logigramme permettant la mise en place d'ERS adaptée aux nanomatériaux est discuté en séance. Il est proposé de rajouter une partie à ce logigramme à partir de la case nanomatériaux suspectés et non confirmés. Il est décidé que la suite de ce logigramme sera intégrée dans les recommandations. En effet les nanomatériaux suspectés, suite à l'observation en microscopie électronique, deviendront des nanomatériaux avérés ou des substances considérées comme non nano.

Il est mentionné que le terme suspecté se suffit à lui-même. Il est précisé que le terme non confirmé fait référence à l'absence de confirmation en microscopie électronique et que cette précision sera rajoutée dans l'avis.

Des points de précisions sont apportés suite aux commentaires envoyés par les experts, notamment sur les stratégies analytiques pour répondre à la question de la dissolution et sur les recommandations en lien avec l'exposition des travailleurs.

3.1.4. Recommandations de l'expertise collective

Recommandations relatives à la réglementation

Comme évoqué précédemment, la qualification du terme « nanomatériau manufacturé » élaborée par le GT ne constitue pas une recommandation adressée aux pouvoirs publics. Néanmoins, le GT enjoint les autorités à dissiper autant que faire se peut la confusion liée à la coexistence de définitions hétérogènes des nanomatériaux, notamment sur l'interprétation qui peut être faite des termes employés.

Le GT souligne la nécessité d'établir une définition des nanomatériaux manufacturés harmonisée au niveau européen. Dans le cas où les notions relatives aux gammes de tailles des particules et au seuil en nombre de particules seraient utilisées, celles-ci devraient être justifiées d'un point de vue sanitaire.

Cette définition devra également prévenir toute ambiguïté relative aux notions d'intentionnalité de production et d'adjonction volontaire dans les produits de consommation.

Recommandations en lien avec le registre R-nano

Le GT rappelle que les données à renseigner au cours du processus de déclaration doivent être pertinentes et suffisamment détaillées afin d'améliorer l'identification, la caractérisation et la traçabilité des nanomatériaux. De plus, le GT propose :

- o de renforcer la transparence en lien avec la transmission des informations en provenance des fournisseurs (producteurs et importateurs notamment) vers les distributeurs et



utilisateurs professionnels afin de réduire les lacunes relatives à la caractérisation des nanomatériaux.

- de modifier le système de saisie dans le formulaire de déclaration de R-nano en :
 - ajoutant un champ de saisie en lien avec le nombre de travailleurs susceptibles de manipuler les nanomatériaux déclarés. Cette information permettrait d'estimer le nombre de professionnels potentiellement exposés à ces nanomatériaux au sein de la filière alimentaire.
 - retirant la saisie automatique du type « information indisponible » pour l'ensemble des champs à renseigner (actuellement la cristallinité, la charge de surface et la surface spécifique). Ceci permettra d'améliorer la qualité des données physico-chimiques renseignées par les déclarants.

Recommandations en lien avec la recherche et le développement

- **Connaissances des dynamiques sociopolitiques : soutenir de nouvelles perspectives de recherche en sciences humaines et sociales**

Plus que l'acceptabilité sociale, les recherches en SHS sont appelées à étudier davantage les controverses sur les nanomatériaux. Cette démarche apparaît d'autant plus importante que l'alternance des initiatives associatives et des réactions politiques et industrielles peut présenter un caractère relativement « fermé » et limité. Le débat reste effectivement ciblé sur certains aspects ou substances (le cas du dioxyde de titane restant emblématique de cette dynamique), sans s'emparer et encore moins répondre aux questionnements et à la régulation plus vastes que les nanomatériaux appellent. Cela posé, il n'y a certes pas de réponse univoque à apporter à ce problème complexe et protéiforme. A tout le moins, les sciences sociales sont invitées à sonder plus avant les conditions de mise en œuvre effective de démarches de l'ordre de la *responsible research and innovation*, promue au niveau européen^{1,2}, ou, plus ancienne, du *constructive technology assessment* ou CTA^{3,4} pour ne citer que ces exemples. Conceptualisées depuis de nombreuses années⁵, ces approches intégrées insistent sur une gouvernance et une évaluation, à la fois pluralistes et anticipatrices, des nouvelles technologies. Pour prendre l'exemple du CTA, ce type d'approche ne vise effectivement pas à questionner l'acceptation et les impacts sociaux d'une technologie quasi installée, mais à l'évaluer en amont en intégrant une grande diversité d'acteurs dans cette évaluation d'une part, et en considérant les incertitudes d'autre part. Au cas d'espèce, elle impliquerait de penser et d'organiser avec différentes parties prenantes la production, la consommation, la régulation et plus largement la connaissance relative aux nanomatériaux dans l'alimentation.

Par ailleurs, les applications et « arrangements » industriels concernant la réglementation constituent une autre piste de recherche en sciences sociales qui aurait évidemment son utilité. Invoquant l'application du règlement REACH et des règlements européens sectoriels, les

¹ Von Schomberg, R. (2013). "A Vision of Responsible Research and Innovation", in Owen, R., Bessant, J., Heintz, M. (eds). *Responsible Innovation: Managing the Responsible Emergence of Science and Innovation in Society*. Wiley and Sons.

² Von Schomberg, R., Hankins (2019). *International Handbook on Responsible Innovation. A Global Resource*. Elger.

³ Rip, A., Robinson, D. K. R. (2013). « Constructive Technology Assessment and the Methodology of Insertion ». in Doorn, N., Schuurbiers, D., I. Van der Poel, I., Gorman, M.E. (eds.). *Early Engagement and New Technologies: Opening up the laboratory*. 37-53.

⁴ Konrad, K. E., Rip, A., & Schulze Greiving-Stimberg, V. C. (2017). « Constructive Technology Assessment: STS for and with Technology Actors ». *EASST Review*, 36(3).

⁵ Owen, R., Bessant, J., Heintz, M. (2013). (eds). *Responsible Innovation: Managing the Responsible Emergence of Science and Innovation in Society*. Wiley and Sons.



entreprises affirment se conformer à la réglementation. Cependant, peu d'informations sont disponibles sur cette mise en conformité, qu'il s'agisse de l'abandon imposé ou volontaire de substances ou encore de l'interprétation des termes de la réglementation définissant ce qui est nano ou non, comme l'a montré l'audition de l'Ania par le GT. Ainsi, il existe un champ de recherches en SHS encore sous-exploré, et suspendu à l'ouverture des entreprises à des recherches de ce type.

- **Caractérisations physico-chimiques des additifs alimentaires**

La majorité des substances identifiées dans ce rapport sont des substances pour lesquelles la présence de nanomatériaux est suspectée et non confirmée. Des études devront être conduites afin de caractériser la taille et la distribution granulométrique de ces substances. Ces mesures devront être effectuées via des techniques de microscopie électronique. Le GT estime que la microscopie électronique est à l'heure actuelle la technique la mieux appropriée pour déterminer la taille et la morphologie des nanomatériaux. Néanmoins, cette technique d'observation ne présente pas les mêmes avantages que la DLS (diffusion dynamique de la lumière) ou la sp-ICP-MS (spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif sur particule unique) en termes de débit d'analyse. Ainsi, des optimisations doivent être apportées notamment concernant l'acquisition et le traitement d'images afin d'adapter au mieux la microscopie électronique à des mesures de routine.

La pertinence de considérer ou non ces additifs alimentaires en tant que nanomatériaux manufacturés pourra se discuter ensuite au regard des données obtenues après caractérisation. Ces données obtenues en microscopie électronique permettront de catégoriser les substances selon le logigramme ci-dessous.

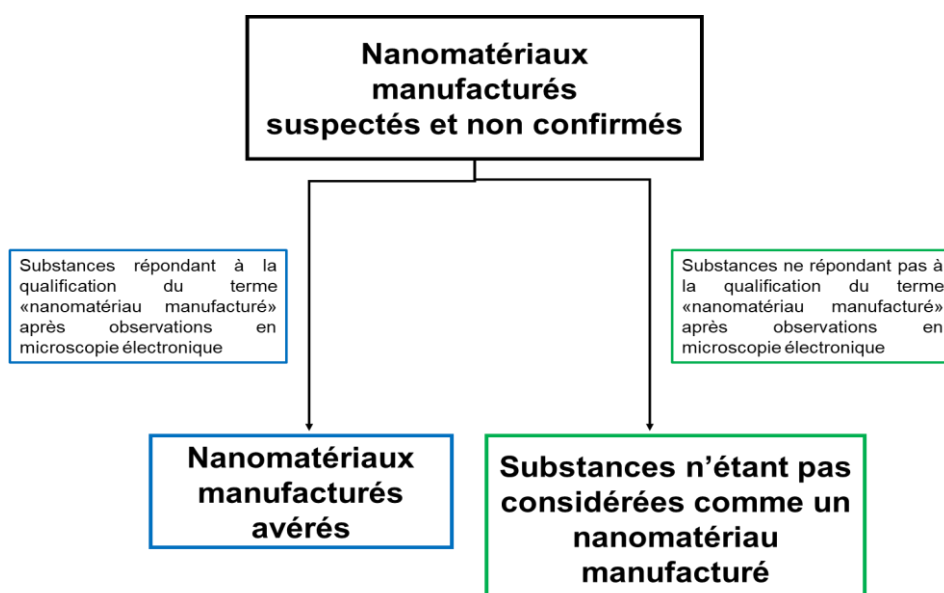


Figure: logigramme permettant de catégoriser les nanomatériaux manufacturés et non confirmés suite à leur caractérisation en microscopie électronique



- **Connaissances relatives aux MCDA**

Des caractérisations physico-chimiques (mesure de taille, granulométrie) doivent être menées pour les substances pour lesquelles la présence de nanomatériaux est suspectée de manière à confirmer ou non le caractère nanométrique desdites substances. Ces mesures devront être effectuées par des techniques de microscopie électronique. Les données obtenues en microscopie électronique permettront de catégoriser les substances selon le logigramme décrit ci-dessus.

Dans le cas des substances utilisées dans la formulation des MCDA pour lesquelles la présence de nanomatériaux est avérée, des tests de migration devront être mis en place afin d'évaluer l'exposition des consommateurs à ces nanomatériaux.

Les substances utilisées dans la formulation des MCDA « actifs et intelligents » ne sont pas encore renseignées. Le GT rappelle que la publication d'une liste positive facilitera l'identification des nanomatériaux utilisés dans la formulation de ces MCDA.

- **Développement d'outils analytiques et de normes adaptés à la caractérisation des nanomatériaux dans les matrices alimentaires**

Les nanomatériaux présentent des propriétés physico-chimiques complexes qui requièrent l'utilisation de protocoles et de techniques analytiques adaptés.

En amont de l'étape d'observation, l'étape d'extraction des nanomatériaux de leurs matrices alimentaires présente une difficulté supplémentaire. Des protocoles d'extractions doivent être élaborés, optimisés et adaptés à la nature et à la complexité des matrices alimentaires.

Enfin, le GT rappelle la nécessité de développer des méthodes d'analyses normalisées dans l'optique de générer des données de caractérisation robustes et exploitables notamment dans un contexte d'évaluation du risque sanitaire.

- **Identification et caractérisation des produits alimentaires contenant des nanomatériaux manufacturés**

Le manque de données relatives à la teneur des additifs alimentaires au sein des produits finis ne permet pas d'évaluer précisément les niveaux d'exposition des consommateurs aux nanomatériaux manufacturés d'adjonction volontaire dans l'alimentation. Pour pallier ces lacunes, les mesures suivantes s'imposent :

- veiller au respect des obligations réglementaires d'étiquetage des nanomatériaux manufacturés dans la liste des ingrédients des produits alimentaires ;
- étendre le périmètre d'application du dispositif R-Nano aux produits alimentaires finis ;
- obtenir les quantités d'incorporation des nanomatériaux dans les denrées alimentaires ;
- disposer de techniques analytiques adaptées permettant de quantifier les nanomatériaux dans les matrices alimentaires.

- **Traçabilité et contrôle des usages faisant intervenir des nanomatériaux manufacturés en qualité de support de substances actives**

Dans le domaine de l'alimentation, de nombreux usages décrits dans la littérature scientifique font intervenir des nanomatériaux comme supports pour le transport de nutriments.

En dépit de l'intérêt évident d'évaluer les conséquences sanitaires de ces applications dont le but consiste le plus souvent à accroître les effets de nutriments, celles-ci échappent à toute traçabilité. Ce manque de traçabilité trouve plusieurs explications : a) l'indication des constituants de type support n'est pas requise dans la liste des ingrédients⁶ ; b) ces nanomatériaux supports sont

⁶ Règlement (UE) n°1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires. (article 20)



utilisés en faible quantité et n'apparaissent pas sur la liste des ingrédients ; c) certaines applications font intervenir des nanomatériaux organiques pour lesquels les moyens de détection analytique sont peu développés.

Le GT recommande par conséquent :

- d'améliorer la traçabilité réglementaire de ces applications ;
 - de développer des méthodes analytiques de caractérisation des nanomatériaux organiques adaptées aux missions de contrôle des produits alimentaires.
-
- **Développement de modèles de digestion *in vitro* standardisés et adaptés aux nanomatériaux**

En amont de l'étape d'évaluation du risque sanitaire (ERS) des nanomatériaux manufacturés, le GT propose la mise en place d'une méthodologie d'aide à la décision permettant d'orienter les ERS vers une approche « standard » ou une approche « nanospécifique ». Cette méthodologie repose notamment sur les propriétés de dissolution des nanomatériaux dans les conditions du tractus gastro- intestinal.

Bien que des travaux exploratoires, mimant les conditions physiologiques à des degrés de complexités diverses, aient déjà fait l'objet de publications, il n'existe pas à l'heure actuelle de conditions d'essai standardisées permettant d'évaluer la dissolution de ces nanomatériaux dans les conditions du tractus gastro-intestinal.

Dans ce contexte, le GT recommande la mise en place de travaux visant à développer une ou des méthodes de référence adaptées à l'étude des nanomatériaux dans les fluides gastro-intestinaux.

Le président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente ou une abstention.

Les experts du CES ERCA adoptent à l'unanimité le document de synthèse et conclusions du GT nano et alimentation et du CES ERCA, relatif aux nanomatériaux dans les produits destinés à l'alimentation.