



HAL
open science

Nanomaterials: a review of the definitions, applications, health effects. How to implement secure development

Eric Gaffet

► To cite this version:

Eric Gaffet. Nanomaterials: a review of the definitions, applications, health effects. How to implement secure development. 2011. hal-00598817

HAL Id: hal-00598817

<https://hal.science/hal-00598817>

Preprint submitted on 7 Jun 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Nanomatériaux : une revue des définitions, des applications, des effets sanitaires et des moyens à mettre en œuvre pour un développement sécurisé.

E. Gaffet

Nanomaterials Research Group – UMR CNRS 5060

Site de Sévenans (UTBM) – F90010 Belfort Cedex

Eric.Gaffet@utbm.fr

I. Introduction

Les nanomatériaux et les nano-objets manufacturés représentent des domaines de la recherche scientifique et de l'industrie en pleine expansion. Ils sont d'ores et déjà une réalité industrielle et économique. Tout comme pour d'autres secteurs industriels, il convient de s'interroger sur l'introduction de ces nouveaux produits en termes d'effets potentiels de toxicité et d'écotoxicité, afin d'en mesurer et d'en contrôler les conséquences tant sociétales qu'environnementales et sanitaires.

2. Définition du périmètre des Nanomatériaux

Pour définir la notion de nanoparticules et /ou de nanomatériaux, il aura fallu attendre la terminologie pré - normative telle que définie par l'ISO¹ publiée à la fin du mois de septembre 2008 sous le numéro ISO / TS 27687² (« Nanotechnologies – Terminologie et définitions relatives aux nano-objets – Nanoparticule, nanofibre et nanoplat ») à savoir :

- i) la définition nanométrique considère le domaine de dimension compris entre 1 et 100 nm,*
- ii) les nano - objets sont des matériaux présentant une, deux ou trois dimensions externes dans le domaine nanométrique. Parmi ces nano-objets, les nanoparticules comprennent leurs trois dimensions dans le domaine nanométrique, les nano – plaques ont une dimension nanométrique alors que les nanofibres sont des nano – objets présentant deux dimensions nanométriques, la troisième dimension étant plus longue de façon significative.*

¹ Organisation internationale de normalisation (International Standard Organisation). C'est le plus grand producteur et éditeur mondial de normes internationales.

² http://www.iso.org/iso/catalogue_detail?csnumber=44278

Les années 2009 et 2010 peuvent être considérées comme très importantes pour ce qui concerne la définition du champ des nanomatériaux et /ou des nanoparticules. Elles sont en effet répercutées par différentes instances nationales.

C'est ainsi que « Santé Canada » (ministère de la santé au Canada) introduit une définition provisoire des nanomatériaux³. « *Tout produit manufacturé, matériaux, substance, dispositif, système ou structure doit être considéré comme nanomatériaux :*

- i. s'il est à l'échelle nanométrique, ou dans les limites de celle-ci, dans au moins une dimension spatiale,*
- ii. s'il est plus petit ou plus grand que l'échelle nanométrique dans toutes les dimensions spatiales et affiche un phénomène ou plus à l'échelle nanométrique ».*

« Santé Canada » précise que l'échelle nanométrique signifie 1 à 100 nanomètres, c'est-à-dire la préconisation de l'ISO. Deux concepts spécifiques sont par contre ajoutés. Tout d'abord celui de «phénomènes à l'échelle nanométrique» qui sont liés à la taille et sont distincts des propriétés chimiques ou physiques des atomes, molécules et matériaux particuliers. D'autre part, « Santé Canada » distingue les produits manufacturés en précisant « *le terme «manufacturé» comprend les processus techniques et les contrôles de la matière et des processus à l'échelle nanométrique ».*

De même, le NICNAS (autorité australienne qui régit la réglementation) définit le champ nano pour une entrée en application au premier janvier 2011⁴ « *... matériaux industriels intentionnellement produits, fabriqués, modifiés pour avoir des propriétés uniques ou une structure spécifiques à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire entre 1 et 100 nanomètres, et qui est soit un nano-objet (c'est-à-dire confiné à cette échelle dans une, deux ou trois dimensions) soit nanostructuré (c'est-à-dire avec une structure interne ou de surface à cette échelle) ».* On y retrouve l'échelle de 1-100 nm préconisée par l'ISO et les mêmes préoccupations que Santé-Canada. Tout d'abord distinguer les matériaux intentionnellement produits, fabriqués, modifiés de ceux produits accidentellement. De même, est mise en avant la capacité de ces objets à exhiber des propriétés uniques qu'on ne retrouve pas dans le même matériau non nanostructuré. Le NICNAS prend en compte deux extensions du champ nano : D'une part les agrégats ou les matériaux agglomérés sont considérés comme nanostructurés. D'autre part sont considérés comme des nanomatériaux tous matériaux dont la distribution en taille des composants contient au moins 10% de particules d'échelle nanométrique.

En octobre 2010, la commission européenne lance une consultation⁵ sur la définition des nanomatériaux et, à cette occasion, propose une recommandation⁶ : « *les états membres, les*

³ Voir http://www.hc-sc.gc.ca/sr-sr/consult/_2010/nanomater/draft-ebauche-eng.php

⁴ Adjustments to NICNAS new chemicals processes for industrial nanomaterials
http://www.nicnas.gov.au/Publications/Chemical_Gazette/pdf/2010oct_whole.pdf#page=14

⁵ <http://ec.europa.eu/environment/consultations/nanomaterials.htm>

⁶ http://ec.europa.eu/environment/consultations/pdf/recommendation_nano.pdf

agences européennes et l'industrie sont invités à employer cette définition du terme nanomatériau lorsqu'ils adoptent et implémentent des réglementations ou des programmes concernant les produits issus des nanotechnologies. »

Un nanomatériau remplit au moins l'un des critères suivants :

- *Il est composé de particules avec au moins une dimension dans la gamme 1-100 nanomètres, pour au moins 1% d'entre elles.*
- *Il a des structurations internes ou de surface avec au moins une dimension dans la gamme 1-100 nanomètres,*
- *Il a une surface spécifique de plus de 60 m²/cm³, en excluant les matériaux formés de particules de tailles inférieures au nanomètre.*

La lecture de ces propositions de définitions - pour certaines encore à l'état de « brouillon » ou de simple recommandation - traduit très clairement la prise en compte, par les autorités en charge de l'encadrement du développement de ces secteurs industriels, des spécificités des nanomatériaux, à savoir : la variation de propriétés physico-chimiques, l'importance de la surface spécifique et encore l'intégration de la notion de distribution de tailles de nanoparticules avec la prise en compte d'une teneur minimum à partir de laquelle un produit / composant ou encore une substance doivent être considérés comme relevant du champ « nano ». Il convient de souligner la difficulté, pour des définitions et/ou textes réglementaires, à définir des bornes précises en termes de dimensions pour ce champ « nano ». Ainsi, les limites dimensionnelles 1 nm et 100 nm peuvent être strictes et exclusives, ou indicatives.

Outre ces tentatives de définition, il en est certaines qui sont quasiment entrées dans le langage commun. Par extension (et sans aucun doute, abus de langage par rapport à cette définition), il est très souvent d'usage d'étendre la notion de nanoparticules à l'ensemble des nano – objets, faisant alors abstraction du nombre de dimensions de l'objet inférieures à 100 nm. Par ailleurs, dans le cadre de cette revue, les nanomatériaux sont à considérer comme un assemblage de nano - objets plus ou moins compacts et denses (agrégats et / ou agglomérats).

3. Etat de la production industrielle et champs d'applications

3.1. Etat de la production

Le développement extrêmement rapide des nanomatériaux et des nanoparticules manufacturés implique l'exposition potentielle aux nanomatériaux manufacturés d'une population de plus en plus importante, qu'il s'agisse des opérateurs en milieu industriel (près de 3270 en France pour la production) ou des personnels des laboratoires de recherche (environ 7.000 en France pour l'ensemble des personnels).

En ce qui concerne la production industrielle française de nanomatériaux, le bilan d'une étude⁷ publiée en Juillet 2008 par l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET, devenue entre temps l'ANSES pour Agence Nationale de Sécurité Sanitaire), s'appuyant également sur une étude antérieure⁸ de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) indique les productions annuelles suivantes au niveau national :

- Près 485.000 tonnes de silice par environ 1300 opérateurs⁹,
- 469.000 tonnes d'alumine par près de 1.000 opérateurs,
- 300.000 tonnes de carbonate de calcium,
- 240.000 tonnes de noir de carbone par 280 opérateurs,
- 250.000 tonnes de dioxyde de titane sous forme sub – micronique et 10.000 tonnes sous forme de nanoparticules impliquant 270 opérateurs.
- La capacité de production française annuelle de nanotubes de carbone est de 10 tonnes impliquant 10 opérateurs.

Ce bilan de la production à l'échelle de la France est à rapprocher de la quantité de nanoparticules présentes à l'état naturel. Selon un article de Buzea et al.¹⁰, les aérosols d'origine anthropique (c'est-à-dire dus à l'activité humaine) ne représentent que 10 % de l'ensemble des nanoparticules présentes dans l'atmosphère. La source annuelle et au niveau mondial des nanoparticules d'origine naturelle est estimée à près de 16.8 millions de tonnes pour les aérosols minéraux issus majoritairement de l'érosion éolienne. Notons que 1% de des aérosols minéraux est produit lors des éruptions volcaniques. Dans la portion hors aérosols minéraux, on compte 3.6 millions de tonnes de sels marins et les nanoparticules issues de la biomasse représentent de 1.8 million de tonnes.

Le tonnage annuel des sulfates d'origines naturelle et anthropique est de 3.3 millions de tonnes. Les suies industrielles représentent près de 1.4 million de tonnes. Les nanoparticules d'hydrocarbures (non méthanique) sont émises à raison de 1.3 million de tonnes. Le tonnage annuel des nitrates d'origines naturelle et anthropique est de 0.6 million de tonne, autant que le tonnage des nanoparticules issues du processus naturel de dégradations des organismes biologiques. A ces tonnages, il faut ajouter près de 20.000 tonnes de poussières cosmiques.

⁷ "*Nanomatériaux et Sécurité au Travail*", paru en Juillet 2008
<http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/258113599692706655310496991596/afsset-nanomateriaux-2-avis-rapport-annexes-vdef.pdf>

⁸ "Production et utilisation industrielle des particules nanostructurées"
HST ND 2277 - 209 – 07, paru en 2007 - Bertrand Honnert, Raymond Vincent
[http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/ND%202277/\\$File/ND2277.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/ND%202277/$File/ND2277.pdf)

⁹ Dans ce qui suit, on appelle opérateur, les personnels susceptibles d'être exposés.

¹⁰ "*Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity*"- C. Buzea, I.. I. Pacheco Blandino, K. Robbie - *Biointerphases*, vol. 2, issue 4 (2007) pages MR17 - MR172

Il convient de souligner l'importance de ces émissions non anthropiques de nanoparticules car elles viennent constituer le bruit de fond naturel, duquel il faudra extraire la teneur en nanoparticules manufacturés.

3.2. Champ d'Applications

Les applications des nanomatériaux sont multiples, comme développé ci-après selon le rapport intitulé « *Etude prospective sur les nanomatériaux* » et réalisé pour le compte de la Direction générale de l'industrie, des technologies de l'information et des postes (DIGITIP) du ministère des Finances, par la société française Développement & Conseil (2004)¹¹.

| Nanomatériaux | Domaines d'applications |
|------------------------------|--|
| Nanocéramiques | Matériaux composites structuraux - Composants anti – UV - Polissage mécano-chimique des substrats (wafers) dans la microélectronique - Applications photocatalytiques |
| Nanométralliques | Secteurs antimicrobiens et/ou de la catalyse - Couches conductrices des écrans, les capteurs ou encore les matériaux énergétiques. |
| Nanoporeux | Aérogels pour isolation thermique dans les domaines de l'électronique, de l'optique et de la catalyse - Domaine bio – médical pour des applications de type vectorisation ou encore implants. |
| Nanotubes | Nanocomposites conducteurs électriques - Matériaux structuraux - Les nanotubes monofeuillets pour des applications dans le domaine de l'électronique, les écrans, |
| Nanomatériaux massifs | Revêtements durs - Composants structuraux pour l'industrie aéronautique, l'automobile, les conduites pour les industries pétrolières et gazières, le domaine sportif ou encore le secteur anticorrosion. |
| Dendrimères | Domaine médical (administration de médicaments, détection rapide) - Domaine cosmétique. |
| Quantum Dots | Applications optoélectroniques (écrans) - Cellules photovoltaïques - Encres et peintures pour applications de type marquage anti – contrefaçon |
| Fullerènes | Secteurs du sport (nanocomposites) et des cosmétiques |
| Nanofils | Applications dans les couches conductrices des écrans ou encore les cellules solaires ainsi que les dispositifs électroniques |

Tableau 1 : Domaines d'applications par type de nanomatériaux

¹¹ <http://www.industrie.gouv.fr/enjeux/pdf/synthesenanomatériaux.pdf>

Dans le secteur alimentaire, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire – France (ANSES) a reporté dans un rapport publié en 2010¹², une étude de cas portant sur l'utilisation de silice nanométrique comme anti - agglomérant pour du sucre en poudre. Une étude récente réalisée par l'Institut National pour la santé publique et l'environnement , l'équivalent de l'ANSES pour les Pays-Bas permet concrètement d'appréhender l'ampleur de l'utilisation très large de nanoparticules de silice comme additifs à des pourcentages non négligeables, pour exemple pour des applications de type anti-mottant, anti - agglomérant ou encore comme modificateur de viscosité : sauce pour lasagnes, nouilles instantanées, divers assaisonnement pour viande hachée et burrito, pancake, poivre, café crème, légumes rôtis, mix de lasagne sauce¹³.

4. Etat des connaissances Toxicité et EcoToxicité

L'état des connaissances sur les effets des particules micro/nanométriques de la pollution atmosphérique fait craindre des effets des nanoparticules fabriquées par l'homme^{14,15} sur la santé. Cependant, très peu des données fiables - dans le sens de reproduites par différentes équipes de recherche - sont disponibles actuellement dans ce domaine. Mais les études publiées font état d'interactions des nanoparticules avec le vivant au niveau cellulaire, études qui incitent à la prudence¹⁶.

Dans le domaine de la recherche en toxicologie et / ou en éco - toxicologie des particules, les effets sont réputés être corrélés à la quantité de produit auquel l'animal ou l'homme sont exposés : Plus grande est la masse absorbée, plus grand est l'effet. Dans le cas des nanoparticules, il a clairement été démontré^{17,18,19} que la masse du produit n'est pas le paramètre le plus pertinent à relier aux effets mesurés, bouleversant ainsi l'interprétation classique des mesures de toxicité. Il est en effet avéré, qu'à masse égale, les nanoparticules présentent généralement une toxicité différente de celle des produits de même composition chimique présentés sous forme de fragments de taille supérieure.

¹² "Les Nanomatériaux : Évaluation des risques liés aux nanomatériaux pour la population générale et dans l'environnement - Saisine Afsset n° 2008/005" - F. Nessler, M. Boize, J.-Y. Bottero, D. Chevalier, E. Gaffet, O. Le Bihan, C. Mouneyrac, M. Riediker, F. Tardif - Rapport Agence Française de Sécurité Sanitaire, de l'Environnement et du Travail, Mars 2010. <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/104000168/0000.pdf>

¹³ S. Dekkers, P. Krystek, R. J.B. Peters, D. P.K. Lankveld, B.G.H. Bokkers, P.H. Van Hoeven-Arentzen, H. Bouwmbester, A.G. Oomen, *Nanotoxicology J* 2010; Early Online J 1-13.

¹⁴ "Characteristics of a Residential and Working Community With Diverse Exposure to World Trade Center Dust, Gas, and Fumes" J. Reibman, M. Liu, Q. Cheng, MS, S. Liautaud, L. Rogers, S. Lau, K. I. Berger, R. M. Goldring, M.I Marmor, M. E. Fernandez-Beros, E. S. Tonorezos, C. E. Caplan-Shaw, J. Gonzalez, J. Filner, D. Walter,, K. Kyng, W. N. Rom - *J Occup Environ Med.* 2009 May; 51(5): 534–541.

¹⁵ "A review of commuter exposure to ultrafine particles and its health effects"

L. D. Knibbs , T. Cole-Hunter L. Morawska - *Atmospheric Environment* 45 (2011) 2611e2622

¹⁶ "Les Nanoparticules. Un enjeu majeur pour la santé au travail ?" - sous la direction de Benoit Hervé – Bazin (INRS), EDP Sciences 2007

¹⁷ "Airborne nanostructured particles and occupational health"

A. D. Maynard, E. D. Kuempel - *Journal of Nanoparticle Research* (2005) 7: 587–614

¹⁸ "Airborne nanostructured particles and occupational health"

G. Oberdörster, E. Oberdörster, J. Oberdörster - *Environ Health Perspect.* 2005 Jul;113(7):823-39

¹⁹ "Concepts of nanoparticle dose metric and response metric"

G. Oberdörster, E. Oberdörster, J. Oberdörster- *Environ Health Perspect.* 2007 June; 115(6): A290.

Quoique plusieurs études aient trouvé une corrélation entre la surface spécifique et les effets toxiques, il semble se dégager un consensus dans la communauté scientifique sur le fait que plusieurs facteurs contribuent à la toxicité de ces produits de nouvelle génération et qu'il est actuellement impossible, à partir de nos connaissances fragmentaires, de pondérer leur importance respective ou de prédire avec précision la toxicité d'une nouvelle nanoparticule. Les études publiées relient les effets observés à différents paramètres: la surface spécifique, le nombre de particules²⁰, la taille et la distribution granulométrique, la concentration, l'état de surface (charge électrique et contamination)²¹, le degré d'agglomération des particules et le site de déposition dans les poumons²², la charge électrique de surface, la forme, la porosité, la structure cristalline, le potentiel d'attraction électrostatique, la méthode de synthèse des particules, le caractère hydrophile/hydrophobe et les modifications post-synthèse (le recouvrement de surface pour empêcher l'agglomération). La présence de certains contaminants tels les métaux peut également favoriser la formation de radicaux libres et l'inflammation. De même la composition chimique de la particule et le relargage dans le corps de composants présents à sa surface, les propriétés colloïdales et de surface des nanoparticules, la compartimentation dans les voies respiratoires et la bio - persistance sont autant de facteurs rendant plus complexe encore la compréhension de leur toxicité. En outre, la lente dissolution de certaines nanoparticules ou de certaines de leurs composants dans l'organisme est à même de devenir un élément majeur dans leur toxicité. Ces divers facteurs vont conséquemment influencer leur impact fonctionnel, toxicologique et environnemental.

Les effets toxicologiques des nanomatériaux ont commencé à être examinés ces dernières années sur des modèles animaux et des cellules en culture. Il n'existe presque pas d'études sur les effets toxicologiques des nanomatériaux chez l'homme. En raison du faible nombre d'études, de l'avènement récent des nanomatériaux et de leur grande variabilité, l'interprétation des études expérimentales sur les effets des nanomatériaux nécessite une grande prudence^{23,24}.

Parmi les différents mécanismes envisagés afin de comprendre la toxicité spécifique des nanoparticules, une publication récente décrit principalement deux grands types de mécanismes²⁵ comme étant à l'origine des effets toxicologiques des nanomatériaux :

²⁰ " *In search of the most relevant parameter for quantifying lung inflammatory response to nanoparticle exposure: particle number, surface area, or what?*"

K. Wittmaack.- Environ Health Perspect. 2007 Feb;115(2):187-94

²¹ Skin penetration and kinetics of pristine fullerenes (C60) topically exposed in industrial organic solvents

Xin R. Xia, Nancy A. Monteiro-Riviere, Jim E. Riviere - Toxicology and Applied Pharmacology 242 (2010) 29–37

²² Quantitative biokinetic analysis of radioactively labelled, inhaled Titanium dioxide Nanoparticles in a rat model

W. G. Kreyling A. Wenk, M. Semmler-Behnke - <http://www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/4022.pdf>

²³ The effect of sedimentation and diffusion on cellular uptake of gold nanoparticles - Eun Chul Cho, Qiang Zhang, Younan Xia - Nature Nanotechnology (24 April 2011)

²⁴ Inverting a standard experiment sometimes produces different results - An overlooked detail of experimental design may invalidate some prior experiments with nanoparticles <http://news.wustl.edu/news/Pages/22241.aspx>

²⁵ "Nanoparticules : une prévention est-elle possible ? - Nanoparticules : Is a prevention possible?" -

J. Boczkowski, S. Lanone - Revue française d'allergologie Volume 50, numéro 3 pages 214-216 (avril 2010)

i) l'induction d'un stress oxydant : Les nanomatériaux métalliques peuvent produire des quantités importantes de formes réactives de l'oxygène (encore appelées radicaux libres) à leur surface et/ou induire leur production excessive par les cellules. Ces molécules sont d'une grande réactivité biologique, et peuvent endommager les parois des cellules, ce qui peut induire des réactions d'inflammation, voire de fibrose. Elles peuvent également léser l'ADN des cellules et participer à des processus cancéreux.

ii) l'adsorption à leur surface de molécules biologiquement actives : les nanomatériaux peuvent, du fait de leurs propriétés de surface particulières, adsorber des molécules ayant une fonction biologique, comme des facteurs nécessaires à la croissance cellulaire, induisant ainsi une souffrance et parfois la mort cellulaire, qu'ils soient internalisés dans les cellules ou non²⁶. Ces effets ont été bien décrits dans le poumon²⁷. Par ailleurs, d'après les études réalisées chez l'animal, l'exposition à certains nanotubes de carbone particuliers peut causer des lésions analogues à celles induites par l'amiante^{28, 29}.

Chez l'animal, conséquence des deux mécanismes décrits ci-dessus par J. Boczkowski et S. Lanone, plusieurs effets ont déjà été démontrés dont des effets toxiques au niveau de plusieurs organes (cœur, poumons, reins, système reproducteur...), de même que de la génotoxicité^{30, 31} (dommages à l'ADN) et de la cytotoxicité (toxicité pour la cellule)³². C'est ainsi qu'une substance reconnue comme peu toxique, le dioxyde de titane, démontre une importante toxicité pulmonaire lorsqu'elle est de dimension nanométrique. L'institut de sécurité sanitaire au travail américain (NIOSH) vient même très récemment (Mai 2011) de recommander de considérer les très petites particules de TiO₂ comme potentiellement cancérogène en milieu de travail³³.

²⁶ Aitken R, Aschberger K, Baun A, Christensen F, Fernandes TF, Hansen S, Hartmann N, Hutchison G, Johnston H, Micheletti C- Engineered nanoparticles. Rev Health Environmental Safety (Enrhes) 2010

²⁷ "Mechanisms of pulmonary toxicity and medical applications of carbon nanotubes : two faces of janus ?" Shvedova AA, Kisin ER, Porter D, Schulte P, Kagan VE, Fadeel B, Castranova V. Pharmacol Ther 2009; 121 : 192-204.]

²⁸ "Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube" - Takagi A, Hirose A, Nishimura T, Fukumori N, Ogata A, Ohashi N, et al.. J Toxicol Sci 2008; 33: 105-16,

²⁹ Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestoslike pathogenicity in a pilot study" C. A. Poland, R. Duffin, I. Kinloch, A. Maynard, W. A. H. Wallace, A. Seaton, V. Stones, S. Brown, W. Macnee, K. Donaldson "Nature Nanotechnology, Published online: 20 May 2008; doi:10.1038/nnano.2008.111]

³⁰ "Titanium Dioxide Nanoparticles Induce DNA Damage and Genetic Instability In vivo in Mice" B. Trouiller, R. Reliene¹, A. Westbrook, P. Solaimani¹, R. H. Schiestl - Cancer Res 2009;69(22):8784-9

³¹ "Nanoparticles can cause DNA damage across a cellular barrier"

G. Bhabra, A. Sood, B. Fisher, L. Cartwright, M. Saunders, W. H. Evans, A. Surprenant, G. Lopez-Castejon, S. Mann, S. A. Davis, L. A. Hails, E. Ingham, P. Verkade, J. Lane, K. Heesom, R. Newson, C. P. Case - Nature Nanotechnology 4, 876 - 883 (2009)

³² "SiO₂ nanoparticles induce cytotoxicity and protein expression alteration in HaCaT cells"

X. Yang, J. Liu, H. He, L. Zhou, C. Gong, X. Wang, L. Yang, J. Yuan, H. Huang, L. He, B. Zhang - Particle and Fibre Toxicology, 2009, 7: 1 (42pp)

³³ "The National Institute for Occupational Safety and Health has concluded that airborne super-small particles of titanium dioxide "should be considered a potential occupational carcinogen". Occupational Exposure to Titanium Dioxide - CURRENT INTELLIGENCE BULLETIN 63 - <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-160/pdfs/2011-160.pdf>

Globalement, les données toxicologiques spécifiques aux nanoparticules demeurent limitées. Au-delà de données très partielles, l'évaluation quantitative du risque est difficile pour la plupart des substances, notamment à cause de la courte période d'exposition, de la composition différente des nanoparticules testées (diamètre, longueur et agglomération) ou de la voie d'exposition souvent non représentative de l'exposition professionnelle. Des études additionnelles (l'absorption, la bio-persistence, la cancérogénicité, la translocation vers d'autres tissus ou organes, l'accumulation, etc.) sont donc nécessaires afin de disposer de l'ensemble des informations requises pour l'évaluation quantitative du risque associé à l'exposition par inhalation et à l'exposition percutanée chez les travailleurs. Les données disponibles indiquent clairement que certaines nanoparticules insolubles peuvent franchir les différentes barrières de protection, se distribuer dans l'organisme et s'accumuler dans certains organes et à l'intérieur des cellules. Des effets toxiques ont déjà été documentés aux niveaux pulmonaire, cardiaque, reproducteur, rénal, cutané et cellulaire. Des accumulations significatives ont été démontrées au niveau des poumons, du cerveau, du foie, de la rate et des os.

Parmi les barrières biologiques pour lesquelles les nanoparticules présentent une aptitude au franchissement, il convient de souligner la barrière placentaire^{34,35}.

Au vu de ce bref rappel, reprenant les éléments d'une synthèse des travaux de la littérature, synthèse publiée par l'Institut de recherche Robert Sauvé en santé et en sécurité du travail au Québec (IRSST) en avril 2008³⁶ ou encore ceux issus d'une étude australienne³⁷, de grandes tendances se dessinent et révèlent de nombreux effets toxiques reliés à certaines nanoparticules.

Il ressort que chaque produit synthétisé pourra avoir une toxicité qui lui est propre. Ceci implique alors des études « au cas par cas », et surtout une très grande prudence quant à l'extrapolation, voire la généralisation des résultats issus de tests sur l'une ou l'autre des diverses nanoparticules à l'ensemble par exemple des nanoparticules de même composition chimique ou de même dimension. Sur la base des travaux publiés à ce jour, il semble en effet que toute modification du procédé utilisé pour fabriquer une nanoparticule ou modifier sa surface puisse avoir un impact sur sa toxicité. Il convient ici de souligner que ces modifications de surface pour un type de particules donné, vont

³⁴ "Transfer of Quantum Dots from Pregnant Mice to Pups Across the Placental Barrier "

M. Chu, Q. Wu , H. Yang, R. Yuan, S. Hou, Y. Yang, Y. Zou, S. Xu, K. Xu, A. Ji, L. Sheng - Small – 2010 Volume 6 Issue 5, Pages 670 - 678

³⁵ Effects of prenatal exposure to surface-coated nanosized titanium dioxide (UV-Titan). A study in mice" K. S Hougaard, P. Jackson, K. A Jensen; J. J Sloth, K. Loschner , E. H Larsen, R. K Birkedal, A. Vibenhø, AM Z Boisen, H. Wallin, U. Vogel - Particle and Fibre Toxicology 2010, 7:16 doi:10.1186/1743-8977-7-16

³⁶ « Les effets sur la santé reliés aux nanoparticules, seconde édition » Études et recherches / Rapport R-558, Montréal, IRSST, paru en Avril 2008. 1) Claude Ostiguy, Brigitte Soucy, Gilles Lapointe, Catherine Woods et Luc Ménard <http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/R-558.pdf> « Les nanoparticules : connaissances actuelles sur les risques et les mesures de prévention en santé et en sécurité du travail » et 2) Claude Ostiguy, Gilles Lapointe, Luc Ménard, Yves Cloutier, Mylène Trottier, Michel Boutin, Monty Antoun, Christian Normand Études et recherches / Rapport R-455, Montréal, IRSST, paru en 2006 <http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/R-455.pdf>

³⁷ "Engineered Nanomaterials: A review of the toxicology and health hazards" Safe Work Australia (2009) –

http://www.safeworkaustralia.gov.au/AboutSafeWorkAustralia/WhatWeDo/Publications/Documents/313/EngineeredNanomaterials_%20Review_ToxicologyHealthHazards_2009_PDF.pdf

dépendre du cycle de vie du matériau. Prenons par exemple l'exemple du dioxyde de titane. Celui-ci est exposé à des environnements contaminants distincts selon qu'il soit mis en œuvre dans une crème solaire, incorporé dans un vernis ou encore introduit dans un béton.

Cette analyse de l'IRSST est également soutenue par un article de revue réalisé par Hansen et al.³⁸. Sur la base d'un recensement de près de 428 études publiées portant sur l'étude de la toxicité de 965 nanoparticules, il ressort que sur ces 428 études, 120 indiquent une toxicité spécifique chez les mammifères et 270 une cytotoxicité « in vitro ». L'article de revue met également en exergue la variabilité des nanomatériaux à considérer et le peu d'informations réellement disponibles (et pertinentes) sur la nature des nanoparticules étudiées.

Ce constat de l'importance de la variabilité des paramètres physico chimiques sur les résultats des essais tendant à étudier la toxicité et l'écotoxicité de ces nanoparticules a conduit le Working Party on Manufactured NanoMaterials (WPMN) dans le cadre de travaux menés au niveau de l'OCDE à préciser les paramètres critiques à définir. L'ensemble des paramètres physico – chimiques et la nature des tests de toxicité et d'écotoxicité à conduire afin de pouvoir évaluer la dangerosité des nanoparticules sont repris ci après.

³⁸ "Categorization framework to aid hazard identification of nanomaterials"
S. F. Hansen, B. H. Larsen, S. I. Olsen, A. Baun
Nanotoxicology, 1 - 8 (2007)
<http://dx.doi.org/10.1080/17435390701727509>

| | |
|--|--|
| <p>Propriétés et caractérisations physico – chimiques des nanomatériaux</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agglomération/aggregation • Solubilité dans l'eau • Phase cristalline • Relargage de particules («Dustiness ») • Taille des cristallites • Observation par Microscopie électronique en transmission • Distribution de tailles de particules • Surface spécifique • Potentiel Zeta (charge de surface) • Chimie de la Surface (si besoin) • Activité Photocatalytique • Rugosité • Porosité • Coefficient de partage octanol-eau • Potentiel RedOx • Potentiel de formation de radicaux • Autres informations pertinentes | <p>Comportement dans l'environnement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stabilité de la dispersion dans l'eau • Dégradation Biotique • Biodégradabilité • Simulation du niveau de dégradabilité • Test en écosystème simulé • Test sur des sédiments • Test de traitements par les stations d'épuration • Nature des produits de dégradation • Autres tests de dégradation • Dégradation et devenir • Hydrolyse des nanomatériaux modifiés en surface • Adsorption- desorption • Adsorption dans les sols et/ou sédiments • Bioaccumulation • Autres données pertinentes |
| <p>Eco - Toxicité</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effets sur les espèces pélagiques • Effets sur les espèces sédimentaires • Effets sur le sol • Effets sur les espèces terrestres • Effets sur les microorganismes • Autres informations pertinentes <p><i>Toxicologie des mammifères</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmacocinétique (ADME) • Toxicité aiguë • Toxicité à doses répétées <p>Si disponible :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicité chronique • Reprotoxicité • Toxicité développementale • Génotoxicité • Exposition humaine • Autres données pertinentes | <p>Sécurité du Matériaux</p> <p>Si disponible:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risque d'inflammation • Risque d'explosion • Incompatibilité chimique |

Tableau 2 : Liste des paramètres physico – chimiques critiques et nature des tests à réaliser afin de déterminer la dangerosité des nanoparticules d'intérêt (OCDE / WPMN).³⁹

³⁹ Series on the safety of manufactured nanomaterials number 6 list of manufactured nanomaterials and list of endpoints for phase one of the oecd testing programme ENV/JM/MONO(2008)13/REV (July 2008) - [http://www.olis.oecd.org/olis/2008doc.nsf/LinkTo/NT000034C6/\\$FILE/JT03248749.PDF](http://www.olis.oecd.org/olis/2008doc.nsf/LinkTo/NT000034C6/$FILE/JT03248749.PDF)

Comme l'indique le rapport de l'IRSST de 2008 cité ci-dessus, dans le cas des nanoparticules solubles, la toxicité est reliée à leur composition, indépendamment de leur taille initiale. Après dissolution de la nanoparticule, la toxicité est d'origine purement chimique. Toujours selon la même synthèse de l'IRSST, la situation est tout à fait différente pour les nanoparticules insolubles ou très peu solubles, la taille jouant alors un rôle.

Les données actuellement disponibles sur la toxicité des nanoparticules insolubles sont fragmentaires et ne permettent pas toujours une évaluation quantitative du risque (ou une extrapolation à l'homme pour les nanoparticules de synthèse), sauf peut-être, pour le TiO₂⁴⁰. Les éléments de connaissance sur l'impact sur l'environnement des nanoparticules insolubles ou très peu solubles sont encore plus limités. Ces éléments sur la notion de bio – persistance des nanoparticules insolubles et de leur impact sanitaire restent à ce jour relativement peu explorés tant sur les modèles animaux que sur l'environnement au sens large.

Compte tenu de l'importance et l'activité intense de ce domaine, différents sites internet permettent désormais de suivre une veille active sur les publications et autres travaux scientifiques. Nous citerons en particulier le site « le journal virtuel sur les nanotechnologies, l'environnement, la santé et la sécurité »⁴¹ maintenu par l'Université de Rice aux Etats Unis. (*The Virtual Journal of Nanotechnology Environment, Health and Safety*).

5. Moyens de prévention

Fort de ces différents constats et au vu des incertitudes quant aux effets sanitaires des nanoparticules, l'AFSSET a recommandé en 2008 de déclarer les nanoparticules comme de « niveau de danger inconnu » et de les manipuler avec la même prudence que les matières dangereuses, c'est-à-dire d'appliquer les procédures de sécurité sanitaire qui sont mises en œuvre pour diminuer l'exposition aux matières dangereuses. Évidemment, comme le souligne l'IRSST en conclusion de son rapport, l'évaluation du risque devra également tenir compte de la voie d'exposition, de la durée et de la concentration de même que de la susceptibilité individuelle ainsi que de l'interaction des particules avec les composantes biologiques et leur devenir biologique.

La majorité des rapports indique que, vu le peu de connaissances sur la toxicité des nanoparticules, on est conduit, à conclure que la maîtrise du risque repose la maîtrise de l'exposition. Ce point fera l'objet de la section suivante qui traitera des moyens et méthodes de prévention « Nano - Sécurité », développés dans le cadre du rapport de l'AFSSET.

⁴⁰ National Institute for Occupational Safety and Health « NIOSH CURRENT INTELLIGENCE BULLETIN: Evaluation of Health Hazard and Recommendations for Occupational Exposure to Titanium Dioxide », paru en décembre 2005 <http://www.cdc.gov/niosh/review/public/Tio2/pdfs/TIO2Draft.pdf>].

⁴¹ <http://www.icon.rice.edu/virtualjournal.cfm>

Il convient à ce niveau de souligner deux avis du Haut Conseil à la Santé Publique en France (HCSP) :

i) Le premier paru en Janvier 2009⁴², porte sur les nanotubes de carbone. Il s'appuie sur le rapport d'expertise du groupe de veille sur les impacts sanitaires des nanotechnologies (créé par le HCSP en 2008), sur celui de l'Afsset (rapport de juillet 2008 cité ci-dessus), ainsi sur l'avis du Comité de la prévention et de la précaution dans son avis⁴³ publié en mai 2006. Dans celui-ci le Haut Conseil de la santé publique déclare prendre les résultats de cette expertise « *comme constituant un signe d'alerte majeur, justifiant la mise en place rapide de mesures de protection contre des expositions susceptibles d'induire un risque sanitaire sérieux pour les producteurs et utilisateurs de nanotubes de carbone* ». Le Haut Conseil de la santé publique souligne que les nanoparticules doivent être assujetties à une procédure d'enregistrement et d'évaluation comme des nouvelles substances chimiques en Europe. Il recommande, d'appliquer le principe de précaution, en ce qui concerne les nanotubes de carbone, c'est-à-dire que leur production et leur utilisation (y compris dans le cadre d'activité de recherche) se fassent dans des conditions de confinement strict.

Par ailleurs, le Haut Conseil de la santé publique souligne les actions suivantes qu'il juge prioritaires :

1. *Recommandations en termes de repérage des situations d'expositions potentielles et de nano-sécurité, en particulier pour les nanotubes de carbone*

1.1 Identifier et recenser les populations de travailleurs susceptibles d'être exposés à chaque étape du cycle de vie des nanotubes de carbone, dans le but de la mise en œuvre d'une surveillance sanitaire. Cette disposition sera facilitée par l'obligation de déclaration d'emploi de nanoparticules dont le HCSP souhaite qu'elle soit effectivement édictée, comme prévu, dans le cadre de la loi issue du Grenelle de l'Environnement, ainsi que par l'obligation d'étiquetage des produits contenant des nanoparticules également prévue dans ce cadre.

1.2 Développer l'information des personnes concernées sur les risques et leur prévention ainsi que la formation associée, actions qui devraient tout particulièrement viser les CHSCT et les équipes de médecine du travail. Cela passe notamment par le balisage des locaux et/ ou les postes de travail concernés par l'emploi de nanotubes de carbone (Pictogramme Nano-Risques)

1.3 Inclure dans le « dossier sécurité » de toute entreprise productrice ou utilisatrice de nanotubes de carbone un volet « nano-sécurité » prenant en compte la totalité du cycle de vie

⁴² "AVIS relatif à la sécurité des travailleurs lors de l'exposition aux nanotubes de carbone" – HCSP - 7 janvier 2009 - http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20090107_ExpNanoCarbone.pdf

⁴³ Nanotechnologies, nanoparticules. Quels dangers, quels risques ?
<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/074000286/index.shtml>

des nanomatériaux dans l'établissement, depuis leur introduction sur les lieux de travail jusqu'à leur élimination. Cette disposition devrait également s'appliquer aux entreprises chargées de l'élimination des déchets issus de nanomatériaux.

1.4 Pour les substances contenant des nanotubes de carbone, demander à ce que la fiche de données de sécurité mentionne explicitement la présence de nanotubes de carbone, ainsi que la nécessité de mettre en œuvre des pratiques de précaution.

1.5 Organiser la traçabilité des expositions, à travers une fiche individuelle d'exposition telle qu'elle est définie dans le code du travail, destinée à faire partie du dossier médical de chaque personne potentiellement exposée.

2. Recommandations en matière de recherche sur la métrologie et les risques

Le Haut Conseil de la santé publique recommande le développement d'une recherche prioritairement dans les domaines suivants :

2.1 La métrologie des expositions aux nanotubes de carbone et autres nanoparticules. A cela devra être associée la constitution dès que possible d'une base de données sur les expositions.

2.2 L'évaluation et l'amélioration des procédés impliquant les nanotubes de carbone à leurs différentes étapes, et des équipements de protection collective et individuelle.

2.3 La constitution d'une cohorte des travailleurs potentiellement exposés aux nanoparticules, la priorité étant à ce jour de réaliser un recensement des personnes concernées et le recueil de toutes les données pertinentes permettant de caractériser leur exposition potentielle.

2.4 Le développement d'indicateurs biologiques d'exposition et de marqueurs précoces d'effets, afin de permettre, le cas échéant, la mise en œuvre d'un suivi médical adapté.

2.5 La toxicologie expérimentale pour une évaluation de la toxicité et du pouvoir cancérigène des nanotubes selon les différentes voies d'exposition. Actuellement, il paraît important d'étudier notamment le rôle de la taille, de la forme, de la rigidité, de la bio-persistance, du pouvoir de translocation.

Plus généralement, le Haut Conseil de la santé publique, conscient que les nanoparticules présentent des caractéristiques physico-chimiques très différentes et donc, vraisemblablement, également des propriétés toxicologiques différentes, recommande que soient renforcées la vigilance et la recherche sur les possibles effets sanitaires des différentes formes de nanoparticules.

ii) Le second avis du HCSP paru en Mars 2010 portait sur les nanoparticules d'argent⁴⁴. En substance, la Commission spécialisée risques liés à l'environnement (CSRE) du Haut Conseil de la santé publique, constatant les nouvelles formes structurales du nano Ag et ses nouveaux usages dans les produits de consommation et autres applications industrielles, attire l'attention des autorités sanitaires :

⁴⁴ "Recommandation de vigilance relative à la sécurité des nanoparticules d'argent"
Haut Conseil de la Santé Publique- 12 mars 2010,
http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20100312_nanoag.pdf

1. sur la nécessité de mettre en place un dispositif de surveillance de l'utilisation du nano Ag dans les biens de consommation, en particulier ceux qui entrent directement en contact avec l'homme. Une telle disposition permettrait d'assurer la traçabilité et l'information sur la présence de nano Ag, de la production à la mise sur le marché, l'élimination ou le recyclage. Ceci requiert un étiquetage des produits et un inventaire (base de données) et doit être assorti d'une évaluation du cycle de vie du nano Ag qu'ils contiennent ;

2. sur le besoin de recherches portant en particulier sur (i) la mesure du nano Ag ainsi que son devenir dans les aliments, dans l'eau, dans l'air et (ii) une meilleure connaissance de ses effets sur l'homme et l'environnement, notamment sur les conséquences des effets génotoxiques et pro-apoptotiques qu'il pourrait entraîner à long terme en lien avec les différentes structures chimiques que prend le nano Ag dans les produits de consommation ;

3. sur l'importance d'une évaluation toxicologique et environnementale avant la mise sur le marché des nouveaux produits sans attendre l'évolution de la réglementation européenne que les autorités françaises sont invitées à impulser, selon les principes fondateurs des dispositifs REACH et biocides.

La CSRE invite les autorités sanitaires à saisir les agences de sécurité sanitaire compétentes pour assurer une veille scientifique et une évaluation du risque et se déclare prête, sur cette base, à conduire une analyse sur les options de gestion des risques liés à l'usage du nano Ag dans les produits de consommation. De façon plus générale, elle souhaite que des évaluations bénéfice/risque puissent être développées dans le domaine des applications des nanotechnologies à l'Homme.

5.1. Nano-Sécurité (Le principe dit « STOP »)

Les moyens de prévention mis en œuvre suivent l'ordre de priorité classiquement décrit pour la prévention des risques chimiques et s'appuient sur le principe **STOP**, tel que présenté récemment dans le rapport de l'AFSSET « Nanomatériaux et Sécurité au Travail » publié en Juillet 2008.

Le principe consiste à appliquer les stratégies de contrôles hiérarchiques. Les mesures de protection doivent être définies et si nécessaire adaptées aux résultats de l'évaluation des risques. La stratégie de contrôle des mesures doit suivre le principe "**STOP**" (**S**ubstitution, **T**echnologies, **O**rganisation, **P**rotection individuelle). L'acronyme **STOP** indique l'ordre de priorité pour ces quatre axes de contrôle. Le premier choix est la substitution, suivie par les mesures technologiques puis des mesures organisationnelles. La nécessité d'une protection individuelle doit être évitée autant que possible. Elle s'applique uniquement comme mesure complémentaire aux trois autres stratégies pour réduire le risque.

- **Substitution**

Ce point est déclinable de la manière suivante :

- Remplacer les substances toxiques (matériau de base ainsi que particule) par des substances moins toxiques
- Changer la nature physique du matériel

- Changer le type d'application : Cette approche porte sur le remplacement d'une application en poudre ou spray (formation d'aérosols) par une application en phase liquide,
- Eliminer les nanoparticules dès qu'elles ne sont plus nécessaires,
- Optimiser les équipements et procédés,
- Privilégier les formes non dispersables dans l'air, notamment les suspensions en milieu liquide ou mélanges - maîtres.

- **Technologies**

Il s'agit de mettre en œuvre des mesures techniques de protection qui ont pour but, autant que possible, d'établir une barrière entre le travailleur et les substances ou les procédés potentiellement dangereux. On élimine ainsi efficacement l'exposition au danger. Les approches suivantes doivent être évaluées :

- Utiliser des systèmes fermés,
- Utiliser des récipients incassables ou des doubles conteneurs pour le stockage et le transport,
- Fabriquer et utiliser la substance sous une forme limitant sa dispersion,
- Capturer les polluants à la source,
- Filtrer l'air avant rejet à l'extérieur du local de travail,
- Séparer les locaux de travail et adapter la ventilation des locaux,
- Déchets.

- **Organisation**

Les mesures dites organisationnelles ont pour but de réduire autant que possible les interactions du personnel avec des nanomatériaux. Ces mesures incluent différents éléments comme la limitation du nombre de personnes entrant dans des zones avec des expositions probables. Seul le personnel nécessaire pour la tâche actuelle et ayant suivi une formation de sécurité peut entrer. Le contrôle de l'accès du personnel s'effectue par un système de badge ou similaire et les personnes travaillant dans des zones à hauts risques doivent être surveillées (par exemple dispositif du type « homme mort »). En outre, il convient de prendre des précautions particulières de prévention et de protection lorsque l'on stocke certaines nanoparticules présentant un risque d'inflammation et/ou d'explosivité particulier (par exemple des nanoparticules de carbone ou d'aluminium), avec la mise en œuvre d'une signalisation des mesures de protection nécessaires selon le danger de la zone.

- **Protection individuelle**

Les mesures dites de protection individuelle sont la dernière ligne de défense contre les dangers professionnels. Elles incluent vêtements de travail en général, protection contre l'inhalation (masque sans ou avec surpression d'air externe au site de production), protection cutanée, protection des yeux,

protection contre ingestion. Il faut prendre en compte le fait que ces équipements sont souvent source d'inconfort voire de charge physique importante. Ils sont parfois difficiles à appliquer ou à porter correctement.

Les mesures de protection individuelle ne seront mises en œuvre que si toutes les autres mesures ne suffisent pas à atteindre un niveau de risque acceptable. Dans ce cas, les mesures de protection individuelle sont un complément (et non un remplacement) des autres mesures de protection.

5.2. Métrologie – Mesurage et seuils limites

Afin d'évaluer l'exposition résiduelle des opérateurs aux nanomatériaux et dans la mesure des moyens de métrologie disponibles, il doit être effectué des mesurages de l'ambiance des locaux ou de l'exposition du personnel en fonction de l'analyse de risque. Ceux-ci doivent distinguer les nanomatériaux manufacturés émis dans les atmosphères de travail du bruit de fond ambiant (particules naturelles, autres sources). Dans les cas où certaines caractérisations se révéleraient techniquement impossibles, des échantillons pourront être prélevés suivant des protocoles déterminés, pour être conservés à des fins d'analyses ultérieures lorsque les moyens techniques seront disponibles.

- **5.2.1. Moyens de mesures**

Les différents équipements opérationnels de mesure des nanoparticules susceptibles d'être utilisés dans un objectif de caractérisation de l'atmosphère d'exposition sont décrits en annexe du rapport de l'AFSSET de Juillet 2008. Ils sont classés par ordre croissant de sélectivité par rapport aux particules constituant le bruit de fond. Nous trouvons tout d'abord les appareils mesurant uniquement la concentration particulaire donc sans aucune sélectivité. Viennent ensuite les équipements mesurant à la fois la concentration et la taille (on peut alors discriminer par la taille des particules d'intérêt si celles-ci diffèrent du fond) et enfin les méthodes de mesure spécifiques (discrimination par la matière constitutive des nanoparticules ou par leur forme).

Il existe déjà une offre commerciale importante permettant de caractériser l'atmosphère d'exposition aux nanoparticules. Ces équipements sont fondés sur des principes de mesure parfois très différents : mesure de charges électriques, mesure de lumière diffusée, mesure de masse élémentaire, etc. qui conduisent à des méthodologies de mesure différentes de celles listées ci-avant.

Dans la pratique, il convient cependant de souligner qu'il n'est pas rare d'obtenir des valeurs de mesure sensiblement différentes pour un même échantillon en utilisant deux équipements basés pourtant sur le même principe. Un important travail d'unification des résultats obtenus par les différentes méthodes de mesure et de mise au point de dispositifs simples d'étalonnage transportables est donc nécessaire. Ceci fait d'ailleurs l'objet de travaux de normalisation dans le cadre ISO.

- **Recommandations en matière de seuils limites**

Dans le cas particulier des nanotubes de carbone, l'Institut National de Recherche et de Sécurité souligne que les connaissances toxicologiques sont encore insuffisantes pour établir des valeurs

limites d'exposition professionnelle aux nanotubes de carbone. Il préconise qu'en l'absence de valeur limite d'exposition dans les législations française et européenne, de rechercher le niveau d'exposition le plus bas possible.

Dans le cas des nanoparticules de TiO₂, aux Etats-Unis, l'Institut National pour la sécurité au travail et la santé (NIOSH), a exprimé un risque spécifique pour le TiO₂ sous forme nanométrique en proposant une valeur seuil d'exposition de 0,1 mg/m³, soit une diminution d'un facteur 15 par rapport à la valeur seuil américaine pour des particules micrométriques de ce même composé. Ce seuil de 0,1 mg/m³ correspond à environ 4.10⁵ particules de 50 nm par cm³ d'air ou bien encore 5.10⁴ particules de 100 nm/cm³. Ainsi, pour un composé pourtant réputé faiblement toxique sous forme classique, le seuil proposé correspond à un nombre de nanoparticules qui peut être du même ordre de grandeur que le bruit de fond des particules naturelles. On peut raisonnablement penser que des seuils plus sévères seront attribués pour des nanoparticules plus toxiques que le TiO₂.

Le guide⁴⁵ de bonnes pratiques de l'institut britannique de normalisation (BSI)⁴⁶ propose pour quatre types de nanoparticules, des valeurs limites d'exposition qui s'inspirent de celles établies actuellement pour les particules plus grosses. Dans certains cas, les valeurs limites d'exposition sont fixées à un niveau plus faible, du fait qu'un matériau sous forme nanométrique peut être plus dangereux que sous une forme micrométrique.

- i. **Matériaux fibreux** : Le guide du BSI suggère comme valeur limite d'exposition professionnelle pour les fibres⁴⁷ la valeur de 0,01 fibre/ml, les comptages étant réalisés en microscopie électronique à balayage ou en transmission. Cette valeur est identique à la valeur libératoire après un chantier de désamiantage (comptage en microscopie optique à contraste de phase).
- ii. **Nanomatériaux** à base de substances cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction : Considérant que, sous forme nanométrique, ces matériaux peuvent avoir une solubilité et donc une biodisponibilité accrue, le guide suggère d'adopter des valeurs limites d'exposition professionnelle dix fois inférieures à celles en vigueur actuellement pour ces substances.

Nanomatériaux insolubles : Le guide du BSI reprend à son compte les travaux et les propositions de recommandations (il ne s'agit pour le moment que d'un document de travail) du NIOSH en 2005 pour le dioxyde de titane : 1,5 mg/m³ pour les particules fines mais 0,1 mg/m³ pour les particules ultrafines. Il convient de souligner que le NIOSH vient très récemment (avril 2011) de proposer de nouveaux seuils pour le milieu professionnel, soit une limite de 2.4 milligrammes par mètre cube pour les particules, et 0.3 milligrammes par mètre cube pour les particules de taille nanométrique⁴⁸.

⁴⁵ « *Nanotechnologies – Part 1: Good practice guide for specifying manufactured nanomaterials* »
<http://www.bsi-global.com/upload/Standards%20&%20Publications/Nanotechnologies/PD6699-1.pdf>

⁴⁶ BSI : British Standard Institute

⁴⁷ *Définies par une longueur supérieure à 5 micromètres et un rapport longueur/largeur > 3*

⁴⁸ Occupational Exposure to Titanium Dioxide - CURRENT INTELLIGENCE BULLETIN 63 -
<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-160/pdfs/2011-160.pdf>

- iii. Bien qu'on ait mentionné plus haut que les concentrations exprimées en masse ne soient pas nécessairement représentatives des effets toxiques, on l'utilise encore, en attendant que d'autres méthodes de mesure soient validées. En l'absence d'autres études publiées, le BSI propose qu'une démarche similaire s'applique à d'autres nanomatériaux insolubles, en pondérant les valeurs limites d'exposition professionnelle existantes par un facteur 0,066 (c'est-à-dire comme pour le dioxyde de titane). Une autre proposition de valeur limite fondée sur les mesures de concentrations en nombre s'appuie sur le fait que la pollution urbaine en Grande Bretagne atteint couramment des valeurs entre 20 000 et 50 000 nanoparticules par millilitre. La limite inférieure de 20 000 particules par millilitres (en les distinguant des particules de la pollution ambiante) pourrait être une valeur de référence appropriée pour les nanoparticules insolubles.
- iv. **Nanoparticules solubles** : Pour les matériaux très solubles quelles que soient leur forme, il est peu probable que les particules nanométriques présentent une biodisponibilité supérieure à celles de particules plus grosses. De même, il est peu probable qu'elles induisent le type d'effets associés aux nanoparticules insolubles. Dès lors, il est proposé par le BSI d'appliquer aux valeurs limites d'exposition professionnelle un facteur de sécurité de 0,5.

6. Conclusion :

L'ensemble des études *in vivo* et *in vitro* actuellement disponibles met en évidence l'existence d'effets biologiques des nanomatériaux en termes d'inflammation, de modulations fonctionnelle ou structurale, au niveau cellulaire ou de l'organisme entier. Cependant, peu de données sont actuellement disponibles et il semble urgent d'approfondir les connaissances actuelles sur les mécanismes impliqués dans la dispersion des nanomatériaux dans l'organisme. L'évaluation des risques doit non seulement tenir compte des effets potentiels des nanomatériaux natifs, mais également de leurs comportements et de l'ensemble de leur cycle de vie (mode de fabrication, utilisation, vieillissement, biodégradabilité...).

Par ailleurs, il est indispensable de connaître les niveaux et les situations d'exposition, et donc les conditions de fabrication et la composition des produits comportant des nanomatériaux. En l'absence d'obligation réglementaire, les industriels sont très réticents à communiquer ces informations. Le dispositif de surveillance épidémiologique des travailleurs exposés aux nanomatériaux devrait contribuer de façon décisive à l'amélioration de la connaissance sur leurs effets sanitaires possibles à moyen et long termes.

Les nanosciences (nanotechnologies et/ou nanomatériaux) sont d'ores et déjà une réalité industrielle et économique. Tout comme d'autres secteurs industriels, il convient de s'interroger sur l'introduction de ces nouveaux produits afin d'en mesurer et d'en contrôler les conséquences tant sociétales qu'environnementales et sanitaires. Il s'agit d'un enjeu crucial pour assurer le développement responsable des nanomatériaux et des nanotechnologies.

