



HAL
open science

Les nanomatériaux manufacturés dans l'environnement professionnel: un aperçu de l'état de l'art

Kathleen Chami, Nicolas Feltin, Eric Gaffet, Stéphanie Lacour, Mathieu Lassus, Olivier Le Bihan, Aurélie Niaudet, Myriam Ricaud, Fabrice Nesslany

► To cite this version:

Kathleen Chami, Nicolas Feltin, Eric Gaffet, Stéphanie Lacour, Mathieu Lassus, et al.. Les nanomatériaux manufacturés dans l'environnement professionnel: un aperçu de l'état de l'art. Archives des Maladies Professionnelles et de L'Environnement, 2021, 82 (1), pp.50. 10.1016/j.admp.2020.08.002 . hal-03046220

HAL Id: hal-03046220

<https://hal.science/hal-03046220>

Submitted on 8 Dec 2020

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.

Dear author,

Please note that changes made in the online proofing system will be added to the article before publication but are not reflected in this PDF.

We also ask that this file not be used for submitting corrections.



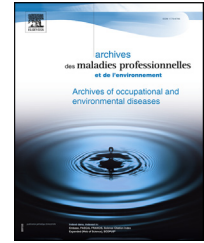
ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Les nanomatériaux manufacturés dans l'environnement professionnel : un aperçu de l'état de l'art

Engineered nanomaterials at workplace: An overview of the state of the art

K. Chami^{a,*}, N. Feltin^b, E. Gaffet^c, S. Lacour^d,
M. Lassus^e, O. Le Bihan^f, A. Niaudet^g, M. Ricaud^h,
F. Nesslerⁱ

^a Direction santé environnement travail (DSET), santé publique France, Agence nationale de santé publique, 12, rue du Val-d'Osne, 94410 Saint-Maurice cedex, France

^b Laboratoire national de métrologie et d'essais, 29, avenue Roger-Hennequin, 78197 Trappes cedex, France

^c Institut Jean-Lamour, UMR 7198 CNRS, université de Lorraine, Campus Artem, 2, allée André-Guinier, BP 50840, 54011 Nancy cedex, France

^d Institut des sciences sociales du politique, UMR 7220 CNRS, ENS Paris-Saclay, 94235 Cachan, France

^e Ministère du Travail, 39-43, quai André-Citroën, 75739 Paris, France

^f Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), parc technologique ALATA, 60550 Verneuil-en-Halatte, France

^g Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), France

^h Institut national de recherche et de sécurité (INRS), département expertise et conseil technique, pôle risques chimiques, 65, boulevard Richard-Lenoir, 75011 Paris, France

ⁱ Laboratoire de toxicologie génétique, Institut Pasteur de Lille, 1, rue du Professeur-Calmette, 59019 Lille cedex, France

Reçu le 14 avril 2020 ; accepté le 20 juillet 2020

MOTS CLÉS

Nanomatériaux manufacturés (NM) ;
Travailleurs ;

Résumé Le passage de la matière à des dimensions nanométriques fait apparaître des propriétés inattendues et souvent totalement différentes de celles des mêmes matériaux à l'échelle micro- ou macroscopique. Les expositions professionnelles aux nanomatériaux manufacturés (NM) concernent des travailleurs dans les laboratoires de recherche, les usines de fabrication

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : kathleen.chami@santepubliquefrance.fr (K. Chami).

Expositions
professionnelles ;
Toxicologie ;
Épidémiologie ;
Réglementation ;
Métrologie

ou les sites d'utilisation de NM, dont le nombre reste à ce jour non déterminé. Par ailleurs, des quantités importantes de NM sont déployées annuellement en France dans des secteurs très variés selon le registre national de déclaration annuelle obligatoire des substances à l'état nanoparticulaire R-Nano. En parallèle, plusieurs études expérimentales, quoiqu'éparses, lacunaires, voire même contradictoires, suggèrent des effets biologiques délétères pour certaines familles de NM. Des incertitudes demeurent donc sur les risques engendrés par certains NM. De plus, des limites métrologiques persistent pour l'évaluation des expositions. Néanmoins, en dépit de ce contexte d'incertitudes, la prévention des risques professionnels chez les travailleurs exposés aux NM s'impose, et la réglementation existante en matière de prévention des risques professionnels reste applicable sous la responsabilité des employeurs. Des recommandations professionnelles sont mises à disposition des employeurs et des services de santé au travail par l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) ainsi que le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP). En complément, la veille sanitaire (Dispositif national EpiNano) est incontournable pour fournir des données probantes concernant les risques pour la santé des travailleurs exposés aux NM. Ce manuscrit, rédigé par un groupe pluridisciplinaire, présente un aperçu de l'état de l'art relatif aux NM.

KEYWORDS

Engineered
nanomaterials
(ENMs);
Workers;
Occupational
exposures;
Toxicology;
Epidemiological
studies;
Regulation;
Metrology

Summary The nanometric scale reveals unexpected properties of materials, and often completely different from those of the same materials at the micro- or macro-scales. Occupational exposures to engineered nanomaterials (ENMs) concern workers in research laboratories, manufacturing plants or sites of use of ENMs, the number of which remains unknown to date. Besides, significant quantities of ENMs are deployed yearly nationwide in a wide variety of sectors, according to R-Nano mandatory annual reporting register for ENMs (R-Nano Report). In parallel, several experimental studies, although scattered and still incomplete, sometimes even contradictory, suggest deleterious biological effects for certain families of ENMs. Uncertainties therefore remain on the risks potentially generated by some ENMs. Furthermore, metrological challenges persist for the assessment of exposures. However, despite this context of uncertainties, the prevention of occupational risks in workers exposed to ENMs is essential, and the existing regulations in terms of prevention of occupational risks remain applicable under the responsibility of employers. Professional national guidelines are made available to employers and occupational health services by the French National Research and Safety Institute for the Prevention of Occupational Accidents and Diseases (INRS) as well as the High Council for Public Health (HCSP). In addition, health monitoring (national EpiNano epidemiological surveillance system) is essential to provide convincing data concerning the health risks of workers potentially exposed to ENMs. This manuscript, written by a multidisciplinary group, provides an overview of the state of the art related to ENMs.

Introduction

Les nanomatériaux manufacturés (NM) ont émergé les dernières deux décennies dans une multitude de secteurs d'activité (chimie, énergie, environnement, bâtiment et travaux publics, automobile, plasturgie, emballage, textile, pharmaceutique, cosmétique, agroalimentaire, phytosanitaire, défense, électronique ...) [1]. En effet, au vu des propriétés chimiques, mécaniques, optiques ou biologiques innovantes voire uniques conférées par l'échelle nanométrique, l'utilisation des NM se répand de plus en plus dans les procédés industriels [2,3].

Ainsi, de plus en plus de travailleurs sont potentiellement exposés aux NM, dans la recherche, la production ou l'utilisation de NM et jusqu'à l'élimination des déchets [4,5].

Les NM sont produits et/ou utilisés de manière intentionnelle ; ils sont à distinguer des particules ultrafines (PUF),

d'origine anthropique émises de manière non intentionnelle lors de certains procédés thermiques et/ou mécaniques (ex. ; fumées de soudage, chauffage au bois, moteurs diesel) ou d'origine naturelle, à l'image des fumées volcaniques et des embruns marins.

Bien que les expositions aux NM concernent l'ensemble de la population par l'intermédiaire de produits de consommation mais aussi par l'environnement, les plus fortes sont observées en milieu professionnel ; les quantités produites ou utilisées sont plus importantes et les NM se présentent sous de multiples formes [6].

Par ailleurs, les risques liés à la fabrication et à l'utilisation des NM sont peu connus de nos jours ; des informations parcellaires voire même contradictoires sont actuellement disponibles concernant aussi bien les modalités d'exposition que la toxicité potentielle. Des inquiétudes s'expriment donc notamment en termes de risques pour la santé.

Absence de définition harmonisée : les raisons

La recherche d'une définition commune pour les nanomatériaux a une longue histoire. En restant schématique, on peut retracer trois étapes dans cette quête, qui se recouvrent d'ailleurs partiellement.

Un cadre général : l'échelle nanométrique retravaillée

Dès les débuts des politiques qui ont fait des nanotechnologies une priorité aux États-Unis, à la fin des années 1990, la question s'est posée de savoir à quels objets renvoyait ce terme. « Nanotechnology » était alors utilisé comme un mot-valise, marquant la fin de l'ère des biotechnologies et dont la définition n'était fournie qu'à titre d'exemple.

L'International Standardisation Organisation (ISO TC 229) est le premier organisme international qui a pris cette question réellement au sérieux, dès 2008 [7], en définissant la notion de nanomatériau comme « un matériau dont au moins une dimension externe est à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire comprise approximativement entre 1 et 100 nanomètres, ou qui possède une structure interne ou de surface à l'échelle nanométrique ». Comme on peut le noter, le choix est donc fait dès cette époque de laisser hors du cadre une grande partie de l'échelle nanométrique, puisque seule la zone située entre 1 et 100 nm est visée. Toutefois, hormis cette restriction, l'ISO adopte une définition très englobante des nanomatériaux, ce qui peut s'expliquer par l'objectif de sa norme de spécification, qui est pensée comme pouvant être mobilisée tout à la fois dans la gestion du développement des nanosciences et nanotechnologies et dans celle des risques. Dans cette première étape, sont donc posées les grandes lignes de la définition, qui incluent la référence à une échelle dimensionnelle et aussi une restriction, contestable mais qui n'a jamais été oubliée par la suite, à une sous-partie de l'échelle nanométrique, entre 1 et 100 nm. Toutefois, comme le soulignait le Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Risks, dans l'avis qu'il a publié au sujet des fondations scientifiques de la définition des nanomatériaux, cette limite n'est fondée sur aucune preuve scientifique tangible, que ce soit en termes de caractéristiques physicochimiques ou toxicologiques [8].

Un souci de pragmatisme juridique et des définitions multiples

C'est dans un cadre réglementaire que la question de la définition des nanomatériaux s'est ensuite déployée. En effet, si les pouvoirs publics de tous les pays industrialisés ont très tôt décidé de soutenir le développement des nanosciences et nanotechnologies, la question précise des nanomatériaux n'avait, quant à elle de sens à leurs yeux que dans une perspective de risques pour la santé et l'environnement et, par conséquent, pour les encadrer. Plusieurs options s'offraient, dès lors, aux pouvoirs publics. La première consistait à faire des nanomatériaux, un champ de réglementation spécifique en prenant appui sur les particularités de ces derniers comme sur leur caractère générique et la grande hétérogénéité de leurs secteurs d'application. La seconde, adoptée par la Commission européenne, qui intervient dans ce débat dès la fin des années 2000 [9], consiste au contraire à refuser toute approche indivisible. Selon la commission, une réglementation des nanomatériaux n'a en réalité de sens que dans un contexte et un secteur industriel donné, et c'est, par conséquent, au coup par coup, dans le cadre des législations sectorielles qui font l'objet de modifications, que la définition des nanomatériaux doit être implémentée. De cette approche, découlent une série de définitions, adoptées au coup par coup dans des secteurs réglementaires précis. Dans certains de ces secteurs réglementaires, la définition vise les nanomatériaux en général, dans d'autres, elle cible les nanomatériaux manufacturés.

Ainsi, selon l'article 2 du règlement (CE) n° 1223/2009 relatif aux produits cosmétiques [10], un nanomatériau est défini comme « un matériau insoluble ou bio-persistant, fabriqué intentionnellement et se caractérisant par une ou plusieurs dimensions externes, ou une structure interne, sur une échelle de 1 à 100 nm ».

Dans le règlement (UE) n° 1169/2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires [11], la notion de nanomatériau manufacturé est, cette fois, visée et définie comme « tout matériau produit intentionnellement présentant une ou plusieurs dimensions de l'ordre de 100 nm ou moins, ou composé de parties fonctionnelles distinctes, soit internes, soit à la surface, dont beaucoup ont une ou plusieurs dimensions de l'ordre de 100 nm ou moins, y compris des structures, des agglomérats ou des agrégats (voir Fig. 1) qui peuvent avoir une

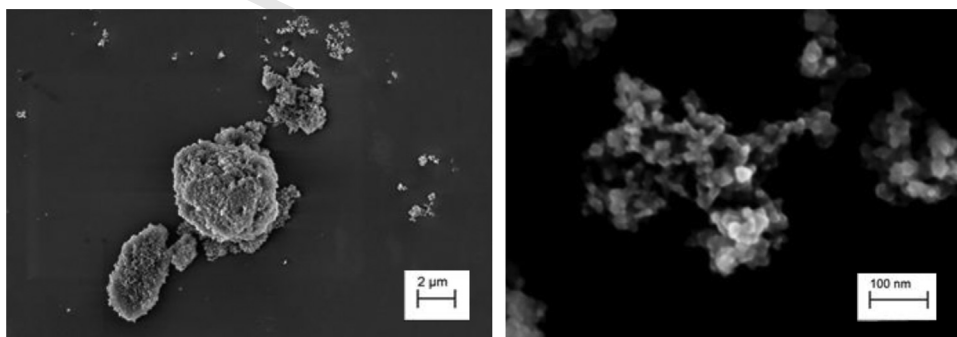


Figure 1. Image de microscopie électronique à balayage (MEB) d'agglomérats/agrégats de nanoparticules de silice amorphe en mode contraste électronique secondaire, déposées sur un substrat de silicium. Source : Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE), 2019.

taille supérieure à 100 nm mais qui conservent des propriétés typiques de la nano-échelle, comprenant : les propriétés liées à la grande surface spécifique des matériaux considérés ; et/ou des propriétés physicochimiques spécifiques qui sont différentes de celles de la forme non nanométrique du même matériau ».

Enfin, le règlement (UE) n° 528/2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides [12], revient à une définition plus globale, puisque c'est la notion de nanomatériau qui est visée et définie comme suit dans son article 3 : « une substance active ou une substance non active, naturelle ou manufacturée, contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins 50 % des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm ». Là encore, les alinéas suivants précisent encore que « les fullerènes, les flocons de graphène et les nanotubes de carbone à paroi simple présentant une ou plusieurs dimensions externes inférieures à 1 nm » sont à considérer comme des nanomatériaux. Le règlement biocides reprend par ailleurs, au sujet des nanoparticules, agglomérats et agrégats, les définitions données par la CE dans sa recommandation de 2011 (cf. Encadré 1).

In fine, il faut noter que le règlement (UE) 2015/2283 du Parlement européen et du Conseil du 25 novembre 2015 relatif aux nouveaux aliments [13], enfin, vient substituer à sa propre définition celle qui avait été choisie en 2011, en énonçant que « par souci de cohérence, il importe de veiller à ce qu'une seule définition des nanomatériaux manufacturés existe dans le domaine de la législation relative aux denrées alimentaires ».

Comme on peut le percevoir à la lecture de ces quelques articles, la définition des nanomatériaux est donc loin d'être unique. Elle est, bien au contraire, choisie dans chaque secteur industriel pour répondre à des enjeux pensés comme spécifiques. Dans les textes juridiques applicables en France de manière directe, ce qui est le cas de tous ces règlements, les définitions des nanomatériaux sont donc multiples et potentiellement contradictoires. Ce choix s'explique par la volonté d'encadrer ces matériaux de manière différenciée selon les secteurs industriels qui sont amenés à les utiliser.

Ce choix n'a pourtant pas emporté la conviction de toutes les parties prenantes du développement des nanomatériaux, et une troisième étape, qui a débuté dès le début des années 2010 doit venir compléter ce rapide tableau.

Une définition socle dont le statut demeure potentiellement problématique

Parmi les acteurs du développement et des politiques applicables aux nanomatériaux, le Parlement européen s'est très vite, contrairement à la Commission européenne (CE), illustré par sa volonté d'obtenir qu'une seule et même définition soit choisie, au moins en Europe, pour les nanomatériaux. C'est ainsi qu'après plusieurs mois de consultations et de lobbying intenses, la CE aboutit en 2011 à une définition des nanomatériaux [14], formulée de façon plus étroite que ne le recommandaient les groupes d'experts sollicités pour se pencher sur la question. Cette définition a, par ailleurs, dans ses grandes lignes, été reprise en France dans le décret

Encadré 1 : Définition générale des nanomatériaux adoptée par la Commission européenne dans sa recommandation du 18 octobre 2011⁹

(...) [Point#2] On entend par « nanomatériau » un matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins 50 % des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm.

Dans des cas spécifiques, lorsque cela se justifie pour des raisons tenant à la protection de l'environnement, à la santé publique, à la sécurité ou à la compétitivité, le seuil de 50 % fixé pour la répartition numérique par taille peut être remplacé par un seuil compris entre 1 % et 50 %.

[Point#3] Par dérogation au point 2, les fullerènes, les flocons de graphène et les nanotubes de carbone à paroi simple présentant une ou plusieurs dimensions externes inférieures à 1 nm sont à considérer comme des nanomatériaux.

[Point#4] Aux fins du point 2, les termes « particule », « agglomérat » et « agrégat » sont définis comme suit :

- on entend par « particule » un minuscule fragment de matière possédant des contours physiques bien définis ;
- on entend par « agglomérat » un amas friable de particules ou d'agrégats dont la surface externe globale correspond à la somme des surfaces de ses constituants individuels ;
- on entend par « agrégat » une particule constituée de particules soudées ou fusionnées.

[Point#5] Lorsque cela est techniquement faisable et requis en vertu d'une réglementation spécifique, la conformité avec la définition établie au point 2 peut être déterminée sur la base de la surface spécifique en volume. Tout matériau est à considérer comme relevant de la définition établie au point 2 dès lors qu'il présente une surface spécifique en volume supérieure à 60 m²/cm³. Cependant, tout matériau qui, sur la base de sa répartition numérique par taille, constitue un nanomatériau est à considérer comme correspondant à la définition établie au point 2 même s'il présente une surface spécifique en volume inférieure à 60 m²/cm³.

d'application [15] des lois Grenelle de 2009 et 2010 [16], qui ont, entre autres, mis en place une obligation de déclaration des substances à l'état nanoparticulaire produites, importées ou distribuées sur le territoire national.

Cette définition, qui est destinée, selon les termes de la recommandation, à être utilisée par les États membres, les agences de l'Union et les opérateurs économiques lorsqu'ils adoptent et mettent en œuvre des actes législatifs, des politiques et des programmes relatifs aux produits issus des nanotechnologies, aurait dû être révisée depuis le mois de décembre 2014, notamment en ce qui concerne le seuil de 50 %, mais cette révision se fait toujours attendre. Toutefois, il faut noter que le mémo publié par la CE en même temps

que sa recommandation précise que cette définition n'est pas destinée à être adoptée en tant que telle dans toutes les législations sectorielles potentiellement concernées par les nanomatériaux.

C'est en ce sens qu'il faut donc l'interpréter, comme une définition socle qui n'est valable et utilisable que dans la mesure où aucune législation ne prévoit de définition spécifique qui serait applicable dans le secteur précis où l'utilisation des nanomatériaux est opérée ou envisagée. On doit relever, à cet égard, que cette coexistence de définitions générales et de définitions particulières ouvre la possibilité à de nombreuses contestations par les acteurs qui commercialisent des produits contenant des nanomatériaux, souvent enclins à choisir, lorsqu'ils discutent de la nécessité de se voir appliquer des mesures réglementaires qu'ils estiment trop contraignantes, la définition qui les arrange le plus. Le schéma réglementaire, pour autant, n'est pas si compliqué.

Caractérisation technique et particularités physicochimiques

L'identification correcte d'une molécule chimique quelconque nécessite de connaître les éléments chimiques qui la constituent ainsi que leur disposition dans l'espace (ou paramètres dimensionnels : isomérisie de constitution [structurale] et les stéréoisomérisies de configuration et de conformation [spatiale]). De nos jours, mesurer ces paramètres ne présente pas de difficulté particulière et la métrologie associée est bien maîtrisée ; cette identification systématique a permis d'établir au cours du temps des grandes familles de molécules, facilitant ainsi l'étude de leurs propriétés, y compris leur toxicité éventuelle.

Toutefois, la réalité des nanomatériaux est plus complexe et la connaissance des paramètres chimiques et dimensionnels par exemple, ne suffit pas à les définir correctement. Ainsi, en 2009, le Comité Technique en charge de la normalisation des nanomatériaux, proposa une norme (ISO/TR 13014:2012) regroupant les principaux paramètres nécessaires à l'identification d'une nanoparticule en vue de la soumettre à des essais toxicologiques pour faciliter aussi bien son évaluation que l'interprétation des conséquences toxicologiques qu'elle pourrait induire.

Ces paramètres sont dits « mesurands ». En métrologie, la notion de mesurand correspond à ce que l'on veut mesurer et est un préalable essentiel dans tout processus de mesure. Elle nécessite une définition détaillée associée à un protocole clair (instrumentation, méthodes, conditions environnementales, etc.). Les mesurands peuvent être regroupés en trois ensembles :

- les paramètres intrinsèques : taille, forme, composition, surface spécifique ;
- les paramètres qui dépendent d'effets collectifs : distribution granulométrique, états d'agrégation/d'agglomération ;
- les paramètres dépendants des conditions environnementales : états d'agrégation/d'agglomération, composition chimique de surface, charge de surface, dispersibilité et solubilité.

Cette norme insiste notamment sur le fait que l'aire de surface, ou surface spécifique (voir Fig. 2), est une donnée souvent pertinente qui intervient dans certains paramètres d'évaluation de toxicité. De la même façon, la charge (quantifiée par la mesure du potentiel zêta) reste déterminante pour connaître aussi bien le degré d'interaction entre particules (et donc la formation d'agglomérats) que la biodisponibilité des nanoparticules.

Toutefois, l'évaluation toxicologique d'une population de nanoparticules impose le développement d'une métrologie adaptée à l'ensemble de ces paramètres. Certains mesurands ne sont pas définis de manière adéquate (la forme par exemple), avec l'absence de méthode de référence pour les mesurer. Les matériaux de référence font défaut, la traçabilité de certaines mesures mériterait clarification (par ex. potentiel zêta/charge), la métrologie de la dispersibilité/solubilité n'est pas développée ...

Cependant, la majorité des réglementations en vigueur (recommandation de la définition européenne, réglementations sectorielles liées aux cosmétiques, à l'alimentation, aux biocides etc.) ne se réfère qu'à des grandeurs dimensionnelles (taille et distribution en taille). Pourtant, mesurer la taille et la granulométrie d'une population de nanoparticules reste encore une tâche difficile, en particulier lorsque les nanoparticules sont dispersées dans un milieu complexe (milieux biologiques, matrices environnementales telles que l'eau de mer ou douce, des sols, l'air, etc.). Cette complexité est liée tout d'abord au fait que plusieurs instruments fondés sur des principes physiques différents peuvent mesurer les grandeurs dimensionnelles des nanoparticules.

Pour résumer, la technique universelle qui fournirait l'ensemble des informations utiles dans toutes les situations, c'est-à-dire quelles que soient les conditions environnementales (air, eau, matrices solides), ou quelles que soient la nature et la forme des nanoparticules, n'existe pas encore. Chaque technique existante garde ses avantages et ses inconvénients, et certaines d'entre elles sont complémentaires.

Des tonnages importants déclarés en France

C'est par le vote de la loi Grenelle II en 2010 (loi n° 2010-788 du 12 juillet 2010 portant engagement national pour l'environnement) que le gouvernement français a introduit dans le code de l'environnement une obligation de déclaration des NM produits, utilisés, importés et distribués sur le territoire français. En l'absence d'initiative au niveau européen pour la mise en place d'un registre dédié aux NM, la France a été le premier pays à se doter d'un tel système.

Les objectifs sont multiples et les principaux, affichés dans la loi, sont l'amélioration de la connaissance de ces NM mis sur le marché par leur traçabilité et l'information du public. Au-delà de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) qui gère ce registre, les déclarations et les données qu'elles contiennent, un certain nombre d'organismes désignés par décret simple peuvent avoir accès aux informations déclarées. Ainsi, l'information peut être mise à disposition notamment des organismes dédiés à la vigilance (Centre

L'aire de surface (ou surface spécifique) est la quantité de surface accessible d'un échantillon exposé à une phase gazeuse ou liquide. Par convention, l'aire de surface est exprimée sous forme d'aire de surface massique ou d'aire de surface volumique où l'aire totale est rapportée à la masse ou au volume de l'échantillon. La surface spécifique augmente fortement lorsque la taille de la particule diminue et atteint des dimensions nanométriques. Pour s'en convaincre, considérons un cube de 1 cm de côté et de 6 cm² de surface. Découpons ce cube en petits cubes de 1 mm de côté. Nous obtenons donc 1000 cubes qui font chacun une surface de 0,06 cm². La surface totale de l'échantillon est maintenant de 60 cm². Lorsque l'on réduit le cube de départ en une poudre de nanoparticules dont la dimension est de l'ordre de 10 nm, la surface totale atteint cette fois 6 millions de cm² ! *Source : Norme ISO TR13014*

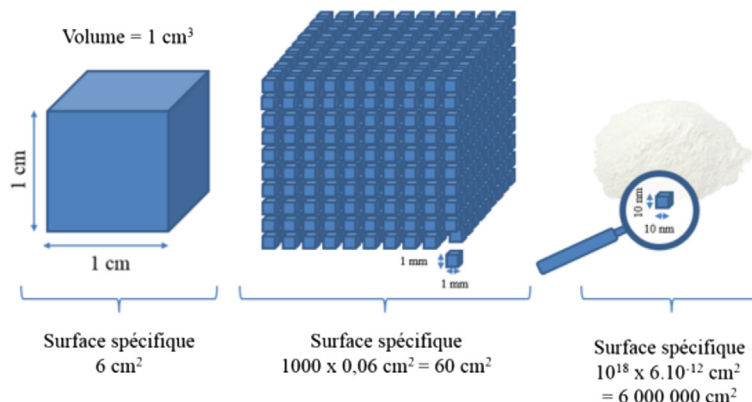


Figure 2. Aire de surface ou surface spécifique : définition, principe et calcul.

375 antipoison et de toxicovigilance [CAPTV]), de la surveillance
376 épidémiologique des travailleurs exposés (dispositif national EpiNano – Santé publique France, l'Agence nationale de
377 santé publique), de la prévention des risques notamment en
378 milieu professionnel (l'Institut national de l'environnement
379 industriel et des risques [INERIS] et l'Institut national de
380 Recherche et de sécurité [INRS]) et enfin, depuis 2017, des
381 Observatoires régionaux des déchets.

382 Plusieurs pays européens ont suivi l'initiative de la France
383 et désormais la Belgique, la Suède et le Danemark disposent
384 de registres du même type. Ces dispositifs sont cependant
385 moins exhaustifs que celui mis en place en France car de
386 nombreuses exemptions ont vu le jour dans les textes les
387 encadrant.
388

389 Entreprises concernées et NM déclarés

390 En France, et depuis son entrée en vigueur en 2013,
391 plus de 1300 entités juridiques françaises (représentant
392 environ 1700 établissements) renseignent annuellement,
393 dans le registre R-nano, l'identité des NM manipulés,
394 les quantités manipulées et les usages prévus. Annuel-
395 lement c'est plus de 300 catégories de NM qui font
396 l'objet d'une déclaration (une catégorie se référant à
397 une nature chimique sous laquelle peuvent être regroupés
398 plusieurs nanomatériaux différents au regard de leurs caracté-
399 ristiques physicochimiques). Ainsi, sont retrouvés sur le
400 marché français, des composés inorganiques : silices, sul-
401 fates, carbonates, métaux et alliages métalliques, silicates
402 et argiles ; des composés organiques, organométalliques ou

mixtes organique–inorganiques : nanomatériaux carbonés, nanopolymères ou encore composés du cuivre.

NM les plus déclarés : tonnages, usages et procédés industriels associés – données 2017

407 Parmi les catégories chimiques les plus déclarées en ton-
408 nage produit et importé, on retrouve par ordre décroissant :
409 le noir de carbone, la silice, le carbonate de calcium et le
410 dioxyde de titane. Ces NM sont chacun produits et impor-
411 tés en France à plus de 10 000 tonnes par an. Les secteurs
412 d'utilisation déclarés pour plusieurs de ces nanomatériaux
413 sont ceux qui figurent dans le **Tableau 1** ci-dessous. Certains
414 secteurs sont communs aux quatre NM à plus fort ton-
415 nage, tels que l'imprimerie ou encore la fabrication générale
416 de machines, équipements, véhicules, autres matériels de
417 transport, cinquième secteur le plus déclaré depuis plusieurs
418 années dans le registre (225 déclarations en 2017).

419 D'autres secteurs, déclarés pour trois des nanomatériaux
420 à plus fort tonnage, pourraient faire l'objet d'analyses plus
421 poussées, comme la « fabrication de produits en matières
422 plastiques, y compris formulation et conversion » (huitième
423 secteur le plus déclaré, 127 déclarations en 2017) ou encore
424 la « fabrication de produits en caoutchouc » (neuvième
425 secteur le plus déclaré, 80 déclarations en 2017), secteur
426 présentant la plus forte augmentation en nombre de déclara-
427 tions entre 2016 et 2017. Enfin des secteurs spécifiques
428 à un ou deux des nanomatériaux, comme l'« agriculture,
429 sylviculture, pêche » (secteur le plus déclaré, 5991 déclara-
430 tions en 2017), déclaré pour la silice et le dioxyde de

Tableau 1 Secteurs d'activité et activités déclarés pour les 4 substances à l'état nanoparticulaire (ou NM) les plus produites et importées en France. Éléments issus de la déclaration des substances à l'état nanoparticulaire.

Secteurs d'utilisation et activités concernés	Carbonate de calcium (CaCO ₃)	Dioxyde de titane (TiO ₂)	Noir de carbone	Silice (SiO ₂)
Imprimerie – Formulation [mélange] de préparations – Fabrication générale, p. ex. machines, équipements, véhicules, autres matériels de transport – Fabrication de substances chimiques (fines, en vrac, à grande échelle) et commerce de gros – Bâtiment et travaux de construction	●	●	●	●
Recherche scientifique et développement – Fabrication de produits métalliques, informatiques, électroniques et optiques, équipements électriques – Fabrication, Commerce de gros et de détail de parfums et produits pour la toilette		●	●	●
Fabrication de produits en matières plastiques et en caoutchouc	●		●	●
Services de santé – Agriculture, sylviculture, pêche – Activités de conditionnement – Commerce de gros de produits pharmaceutiques		●		●
Fabrication de textiles, cuir, fourrure et non tissés, de produits alimentaires, de pâte, papier et produits papetiers, d'autres produits minéraux non métalliques, ex. ; plâtre, ciment, de peintures, vernis, encres et mastics...			●	●

titane uniquement, mériteraient également une attention particulière.

Les procédés mettant en œuvre ces nanomatériaux donnent des indications sur l'exposition potentielle de l'environnement ou des travailleurs les manipulant. Ces procédés sont variés, là aussi pour certains, communs aux quatre nanomatériaux, et pour d'autres, spécifiques à quelques-uns d'entre eux. Les procédés apparaissant en gras dans le **Tableau 2** présenté ci-contre/dessous, sont ceux traduisant une exposition potentielle du travailleur et/ou de l'environnement.

Ainsi les quatre nanomatériaux les plus produits et importés, CaCO₃, noir de carbone, SiO₂ et TiO₂, sont impliqués dans des procédés pouvant conduire à des expositions notamment du travailleur. Les procédés entraînant un contact intime avec la peau ou la pulvérisation dans et en dehors d'installations industrielles ne concernent que le noir de carbone et la silice. Ces procédés de pulvérisation sont ceux qui connaissent la plus forte augmentation dans le registre entre 2016 et 2017. Malgré le faible niveau de remplissage de ce champ au sein des déclarations, en effet seulement 7314 procédés ont été renseignés pour un total de 9697 déclarations.

Un rapport sur les éléments issus des déclarations est mis en ligne annuellement par le ministère de la Transition écologique et Solidaire sur son site internet (<https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/nanomateriaux>) ; il peut

apporter des informations d'intérêt pour l'évaluation de l'exposition potentielle du travailleur et de l'environnement.

Utilisation des données issues du registre

C'est environ 400 000 tonnes de nanomatériaux qui sont manipulées chaque année sur le territoire national, par des entités aux activités économiques variées mais dont la majeure partie sont des distributeurs. Si les données déclarées n'offrent qu'une description partielle de la manipulation des nanomatériaux sur le territoire français, notamment parce que le registre n'englobe pas les produits finis, les entreprises ainsi que les nanomatériaux, leurs quantités manipulées et les usages prévus sont désormais mieux connus.

Ces données sont aujourd'hui utilisées dans le cadre de certains travaux d'évaluation des risques sanitaires portés par l'Anses. Les données devraient permettre également d'identifier des signaux d'émergence tels que l'utilisation de nouveaux nanomatériaux ou l'apparition de nouveaux secteurs d'utilisation. Elles doivent également servir à alimenter le dispositif national pour la surveillance épidémiologique des travailleurs exposés aux NM « EpiNano », piloté par Santé publique France.

Enfin, pour compléter les informations déclarées et affiner les études menées par les organismes en charge de la

Tableau 2 Catégories de processus déclarés pour les 4 substances à l'état nanoparticulaire (ou NM) les plus produites et importées en France. Éléments issus de la déclaration des substances à l'état nanoparticulaire.

Catégories de processus déclarées	Carbonate de calcium (CaCO ₃)	Dioxyde de titane (TiO ₂)	Noir de carbone	Silice (SiO ₂)
Utilisation dans des processus avec exposition momentanée maîtrisée pouvant présenter des possibilités d'exposition – Mélange dans des processus par lots pour la formulation de préparations et d'articles avec contacts multiples et/ou importants – Transfert de substance ou préparation dans de petits conteneurs	●	●	●	●
Manipulation de substances parfois intégrées dans des matériaux et/ou articles – Transfert de substance ou de préparation à partir de récipients ou de grands conteneurs, ou vers ces derniers, dans des installations non spécialisées		●	●	●
Mélange manuel entraînant un contact intime avec la peau – Pulvérisation dans ou en dehors des installations industrielles – Traitement d'articles par trempage et versage – Traitement de haute énergie (mécanique) de substances intégrées dans des matériaux et/articles			●	●
Opérations de calandrage	●			●
Lubrification dans des conditions de haute énergie et dans des processus partiellement ouverts				●
Opérations de traitement potentiellement fermées (avec des minéraux/métaux) à haute température dans un cadre industriel		●		
Production de poudres métalliques (processus à chaud) – Utilisation d'agents de soufflage dans la fabrication de mousse				●

483 santé publique, et comme prévu par la loi, des données
484 complémentaires pourront être demandées aux déclarants
485 sur les dangers et les expositions auxquelles ces nanomaté-
486 riaux sont susceptibles de conduire.

487 Des inquiétudes en termes de santé 488 publique

489 Passage des barrières physiologiques et 490 biopersistance

491 Les voies d'exposition principales de l'Homme aux NM
492 sont l'inhalation (en particulier liée à des expositions pro-
493 fessionnelles), la voie cutanée et la voie orale. Sur un
494 plan expérimental, les effets toxiques suite à une exposi-
495 tion par inhalation ont été plus largement recherchés en
496 particulier pour contribuer à l'évaluation des risques pro-
497 fessionnels.

498 Dans son rapport de mai 2014 [17], l'ANSES a relevé des
499 publications scientifiques mettant en évidence le passage de
500 certaines barrières physiologiques et la persistance de NM

501 dans des organismes vivants, ce qui constitue la première
502 source majeure de préoccupation. Si le passage à travers
503 certaines barrières biologiques (barrière alvéolo-capillaire
504 par exemple) a été vérifié pour des NM, d'autres doivent
505 être confirmés (barrières placentaire, hémato-testiculaire
506 et hématoencéphalique) [17]. Se posent ensuite les ques-
507 tions de la migration des NM vers différents sites de
508 l'organisme (processus de translocation) et de leur persis-
509 tance. Des études de biocinétique ont permis de montrer
510 que le passage des barrières physiologiques et la persistance
511 de NM dans l'organisme peuvent varier en fonction des pro-
512 priétés physicochimiques. Selon Landsiedel et al. [18], les
513 caractéristiques physicochimiques singulières influençant
514 fortement la cinétique spécifique des NM sont la taille et
515 la forme des NM, leur charge de surface et leur capacité
516 de liaison aux protéines, comme celles présentes dans le
517 mucus pulmonaire. La composition de la corona (couronne
518 de protéines et/ou de lipides qui enveloppe même par-
519 tiellement un NM) est en effet susceptible de jouer un
520 rôle dans le passage des barrières mais également dans le
521 contrôle de l'absorption cellulaire ou encore de l'exocytose
522 [19].

Des effets délétères suspectés

Nombre de publications scientifiques montrent des effets toxiques chez l'animal vis-à-vis du développement ou de la reproduction, du système nerveux central et immunitaire, des effets génotoxiques et cancérigènes de certains NM.

Certains NM interrogent quant à leur analogie avec des matériaux pour lesquels les risques sanitaires sont avérés. C'est le cas des nanotubes de carbone (NTC) qui peuvent présenter des formes similaires aux fibres d'amiante faisant craindre un « effet fibre ». Une étude récente [20], a montré que l'instillation de NTC longs ou de fibres d'amiante longues dans la cavité pleurale de souris induit des mésothéliomes qui présentent des événements moléculaires pro-oncogéniques communs, tout au long de la période de progression de la pathologie. L'activation soutenue des voies de signalisation pro-oncogéniques, la prolifération accrue et les dommages oxydatifs de l'ADN forment une signature moléculaire commune entre la pathologie induite par les NTC longs et des fibres d'amiante longues.

Les NTC multiparois (ou multi-feuillets, *MWCNTs* pour *multiwalled carbon nanotubes*) de type 7 (*MWCNT-7*) ont été classés par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) [21] comme possiblement cancérigènes pour l'Homme (groupe 2B) sur la base des études menées ces dernières années chez le rongeur qui ont montré que ces NTC induisaient chez le rongeur, des mésothéliomes péritonéaux, pathologie s'apparentant à celle de l'amiante [22–26]. En revanche, le manque de données cohérentes entre les différentes formes de NTC a empêché la généralisation à d'autres types de NTCs. Ainsi, les NTC à simple paroi (*SWCNTs* pour *single-walled [carbon] nanotubes*) et les *MWCNTs* hors *MWCNT-7* ont été considérés comme inclassables quant à leur cancérigénicité pour l'Homme (groupe 3).

Le dioxyde de titane (TiO_2) a été classé dans le groupe des substances « cancérigènes possibles chez l'homme » (groupe 2B) par le CIRC en 2006, et ce, sans différenciation de taille des particules. En 2017, la commission de l'ECHA a conclu que le TiO_2 remplit les critères pour être classé comme soupçonné de causer le cancer (catégorie 2, par l'inhalation) (ECHA, 2017). Jusqu'à récemment, aucune préoccupation cancérigène n'avait été identifiée après une exposition orale. En 2017, des chercheurs de l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) ont exposé des rats par voie orale à une dose de 10 mg/kg de poids corporel par jour de E171 (dioxyde de titane [TiO_2] utilisé comme additif alimentaire), dose correspondant à une exposition humaine possible via la consommation alimentaire [27]. Ils ont montré que le TiO_2 est absorbé par l'intestin in vivo, passe dans la circulation sanguine et atteint d'autres parties du corps. Des troubles du système immunitaire liés à l'absorption de la fraction nanométrique du E171 ont été observés. Les chercheurs ont également montré que l'exposition orale chronique à l'additif induisait des lésions pré-néoplasiques dans le côlon chez 40 % des animaux exposés. Toutefois, bien que les résultats démontrent que cet additif joue un rôle dans l'initiation et la promotion des stades précoces de la cancérogenèse colorectale, ils ne peuvent être extrapolés aux humains ou à des stades plus avancés de la maladie.

Très récemment, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a précisément procédé à une évaluation scientifique de quatre études sur la toxicité potentielle du E171, incluant celle de Bettini et al. [27]. Selon le panel de l'EFSA, les résultats de ces études n'ont pas fourni de justification suffisante pour initier une nouvelle étude de cancérogenèse. Le panel a considéré que leur pertinence pour l'évaluation des risques était limitée et que ces nouveaux résultats n'étaient pas suffisants pour susciter des inquiétudes quant aux potentielles propriétés d'initiation ou de promotion du TiO_2 (E171) sur la cancérogenèse du côlon.

Une pléthore de résultats d'études toxicologiques, à interpréter avec précautions

La mise en œuvre de modèles toxicologiques expérimentaux sans prise en compte des spécificités des NM questionne quant à sa pertinence vis-à-vis de la caractérisation des dangers, de la transposition à l'Homme et in fine vis-à-vis de l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux liés à ces substances.

En effet, il existe plusieurs sources possibles de biais méthodologiques et autres interférences qui peuvent influencer directement sur la nature des résultats d'une étude. Les étapes clés concernent chronologiquement la caractérisation physicochimique, la méthode de dispersion, le choix du système d'essai et les conditions expérimentales.

La caractérisation physicochimique initiale complète du NM étudié est un socle indispensable préluce à toute expérimentation quelle qu'elle soit. L'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) a régulièrement édité des lignes directrices détaillées sur les exigences en matière d'informations sur les propriétés physicochimiques des substances qui doivent être fournies dans le dossier d'enregistrement REACH en fonction du tonnage de fabrication/importation de la substance (voir également le paragraphe « Particularités physicochimiques des nanoparticules »).

La méthode de préparation des formulations nanoparticulaires est également une étape clé, puisque la nature du dispersant utilisé et la méthodologie suivie influencent directement la qualité et la représentativité de la suspension. Par exemple, les NMs sont très mal dispersés dans de l'eau pure et forment souvent des agrégats importants ce qui n'est pas le cas lorsque que des protéines sont ajoutées [28]. Ces considérations techniques ont été abordées récemment dans le cadre du projet Nanoreg [29]. Des guides de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA, 2012a, 2012b) [30,31] des lignes directrices sur la préparation des échantillons et la dosimétrie ont également été publiés par l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) [32].

Globalement, le choix des conditions expérimentales conditionne la pertinence des résultats et le poids qu'il est possible de leur attribuer. Les trois paramètres majeurs sont :

- le modèle (type cellulaire ou espèce animale) ;

- les conditions de traitement (dose maximale et gamme de doses¹, durée, fréquence, mode d'exposition, ...) ;
- les interférences possibles avec le paramètre biologique mesuré.

Pour la sélection du modèle cellulaire, des lignées cellulaires de même origine d'espèce ou de différents tissus peuvent être plus ou moins sensibles à une exposition aux NMs du fait des variabilités de voies métaboliques empruntées, de récepteurs à la surface cellulaire, de capacités de réparation de l'ADN, du statut antioxydant et de la présence de différentes enzymes ou hormones ou autres, etc. [33,34]. Le choix final du modèle cellulaire (espèce, origine, tissu) doit être clairement argumenté.

De façon générale, de fortes doses utilisées in vitro peuvent être suffisantes pour induire des effets pro-inflammatoires, cytotoxiques voire génotoxiques, alors que des doses plus faibles obtenues in vivo ne sont suffisantes que pour induire des défenses antioxydantes. Par exemple, d'après Donaldson et al. [28], la génotoxicité obtenue in vitro avec des fibres non bio-persistantes n'est observée qu'à des doses élevées non physiologiques qui ne sont pas réalistes in vivo. Cela pose la question de l'existence d'un réel effet intrinsèque d'un NM.

Des niveaux de doses excessifs doivent également être évités dans les études in vivo. Par exemple, dans l'étude de Wang et al. [35], des souris ont été exposées par instillation intranasale avec 500 µg de nanoparticules de TiO₂ tous les deux jours pendant 30 jours, soit une masse totale de 7,5 mg de TiO₂ administrée par voie intranasale chez la souris, correspondant à une dose excessive d'environ 20 g chez l'Homme de 50 kg. La pertinence de la translocation et des effets oxydatifs observés au niveau du système nerveux central observés à de tels niveaux de doses peut être critiquée à juste titre. Un des enjeux sur le plan expérimental est également de tester des doses pour lesquelles on peut s'assurer d'éviter de tels écueils.

Par ailleurs, lors de l'interprétation et de l'évaluation des études de toxicité de NM réalisées par voie pulmonaire, il convient de porter une attention particulière à l'espèce utilisée, aux doses et aux données indiquant une éventuelle surcharge pulmonaire (atteinte de la clairance pulmonaire normale due à une forte accumulation de particules). Dans les études d'inhalation chez le rat, réalisées avec des particules faiblement solubles et peu toxiques, les éventuels effets observés pourraient refléter les conditions expérimentales et non le potentiel intrinsèque d'un nanomatériau à induire un effet adverse, par exemple, une inflammation ou une fibrose. De façon générale, l'éventuelle spécificité d'espèce liée à une surcharge pulmonaire dépassant largement la capacité de clairance doit être prise en compte lors de l'évaluation des dangers.

En conclusion, il apparaît donc nécessaire d'apporter des modifications et/ou d'adapter les méthodologies de caractérisation des dangers (éco)toxicologiques afin d'améliorer leur applicabilité et leur fiabilité à la problématique de

¹ Les doses peuvent être exprimées en concentrations massiques, surfaciques, en nombre de particules. Ce paramètre peut se révéler pertinent pour corrélérer d'éventuels effets avec la dose d'exposition.

Encadré 2 : Étapes clés dans la mise en œuvre de modèles (éco)toxicologiques expérimentaux

Caractérisation physicochimique initiale complète du NM étudié.

Adoption de protocoles de dispersion des NMs fiables et reproductibles. En outre, une caractérisation physicochimique approfondie de chaque NM dans les milieux d'essai (éco)toxicologiques utilisés doit également être effectuée.

Choix des conditions expérimentales :

- dose maximale testée dictée par le protocole de dispersion, par sa qualité et par la stabilité de la plus forte concentration stock préparée, ou par la démonstration de la saturation de la dose intracellulaire. La métrique peut être un élément pertinent pour corrélérer d'éventuels effets avec la dose d'exposition, comparer une exposition d'un matériau sous forme micro- ou nanométrique ... ;
- in vitro, argumenter la sélection des lignées cellulaires utilisées. L'efficacité et la cinétique d'absorption du MN étudié dans le type de cellule sélectionné devraient être démontrées.

Des contrôles et des matériaux de référence (nano et non-nanométrique) appropriés devraient être intégrés aux essais pour garantir la sensibilité et la spécificité du système d'essai mis en œuvre [36] et les phénomènes de biais et d'interférences avec les paramètres mesurés doivent être pris en compte.

l'étude des effets des nanomatériaux sur la santé (Encadré 2).

La reproductibilité des résultats obtenus in vitro doit être vérifiée. Globalement, l'amélioration de la sensibilité et de la spécificité des tests de toxicité in vitro devrait être une priorité, afin de chercher à accroître leur prédictivité et d'éviter les essais in vivo inutiles.

Enfin, face à la grande variété de nanomatériaux et leur capacité à changer au cours de leur cycle de vie, le développement et l'utilisation de nouveaux outils et de nouvelles approches (*Grouping, Ranking, Safe(r)-by-design, Read-across, ...*) est également indispensable pour pouvoir mener à terme une évaluation des risques nano-spécifiques.

Des biomarqueurs aspécifiques

Compte tenu :

- des effets avérés observés au cours d'études épidémiologiques portant sur les particules issues de la pollution atmosphérique (incluant les PUF) ;
- des données relatives aux conséquences sur la santé d'expositions aux particules Diesel ou aux fumées de soudage ou encore ;
- des effets délétères observés dans de nombreuses études expérimentales menées chez l'animal exposé à divers NM, des préoccupations sanitaires ont émergées vis-à-vis des travailleurs potentiellement exposés à des substances à l'état nanoparticulaire.

En outre, en raison des difficultés à caractériser leurs dangers potentiels du fait de leur grande variabilité physicochimique, ainsi qu'à évaluer adéquatement l'exposition et les susceptibilités individuelles, la question de la mise en place d'une biosurveillance de l'exposition utilisée comme outil de gestion des risques liés se pose.

Concernant l'identification des dangers des NM, sans augurer de la robustesse des données et de leur transposition à l'Homme, les principaux effets observés au niveau expérimental aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* sont des effets inflammatoires et un stress oxydant, en lien avec leur caractéristiques physicochimiques influant directement sur leur comportement sur un plan physiologique et biologique.

S'il est théoriquement possible d'utiliser des biomarqueurs d'effet comme indicateurs précoces d'effets indésirables dans la biosurveillance des travailleurs potentiellement exposés à des NM (voir ci-dessous), il est important de souligner que ceux-ci sont généralement non spécifiques [37]. Ainsi, il est possible de surveiller la réduction de divers systèmes antioxydants au niveau plasmatique voire de mesurer les concentrations de marqueurs d'oxydation lipidiques, nucléiques ou protéiques dans des condensats d'air exhalé comme cela a été fait chez des travailleurs exposés à des nanoparticules d'oxyde ferrique (Fe_2O_3), Fe_3O_4 , MWCNTs, ou TiO_2 [37].

Concernant la réponse inflammatoire, les taux sanguins de fibrinogène et de cytokines pro-inflammatoires se sont révélés augmentés chez les travailleurs exposés à des NM de noir de carbone, MWCNTs et TiO_2 [37].

Des paramètres de la fonction pulmonaire qui sont apparus altérés chez des travailleurs fortement exposés à des nanoparticules de noir de carbone pourraient être mesurés même s'ils n'ont pas montré de changement notable vis-à-vis d'employés exposés aux MWCNTs et au TiO_2 [37]. D'autres organes ou systèmes pourraient faire l'objet d'un suivi spécifique (marqueurs d'atteinte cardiovasculaire, hématologique, ou hépatique).

Des biomarqueurs d'exposition des travailleurs aux NM ont également été récemment recensés par Schulte et al. [37]. Par exemple, les techniques « omics » incluant la génomique, transcriptomique, protéomique, et des approches plus récentes telles que la métabolomique et l'adductomique pourraient s'avérer utiles pour évaluer la gamme de réponses biologiques induites par des expositions à des NM. En outre, la génotoxicité qui est également considérée comme un effet potentiellement induit par certains NM pourrait faire l'objet d'une surveillance particulière en mesurant par exemple le taux de 8-oxo-2'-déoxyguanosine (8-oxodG), biomarqueur biochimique relatif au stress oxydatif cellulaire généralisé [38]. En ce sens, ces méthodologies constituent des outils prometteurs pour le développement de nouveaux biomarqueurs d'exposition et autre effet précoce.

Les NM peuvent également être directement détectés dans des matrices biologiques telles que le sang circulant ou le plasma, l'urine et les fèces. Par exemple, après expositions à des NM base métal ou oxyde métallique, tant par inhalation ou exposition intratrachéale que par application cutanée chez l'Homme, le métal élémentaire est récupérable dans le sang, mais généralement en très petites quantités [39].

Enfin, des marqueurs spécifiques ciblant des modulations épigénétiques pourraient également être mis en œuvre dans le cadre de la biosurveillance de personnel exposé. À titre d'exemple, on peut citer la méthylation globale de l'ADN et des modifications de microARN considérés comme des marqueurs épigénétiques utiles même si à ce jour, leur rôle dans la survenue d'effets adverses reste à définir.

En conclusion, il n'existe actuellement aucune directive concernant la surveillance médicale spécifique et obligatoire des travailleurs potentiellement exposés à des substances à l'état nanoparticulaire, à l'exception de celles qui impliquent une évaluation respiratoire périodique de base non spécifique telle que spirométrie.

Il apparaît donc nécessaire de mener des recherches robustes afin d'élaborer des protocoles de surveillance biologique incluant les éléments de caractérisation physicochimiques des NM auxquels une population professionnelle est potentiellement exposée et une compréhension bien établie de leurs caractéristiques toxicocinétiques et dynamiques.

Afin de valider des biomarqueurs candidats d'exposition et/ou d'effets, il sera nécessaire, d'une part, de relier les biomarqueurs identifiés au cours d'expérimentations animales à ceux qui seront utilisés chez l'Homme. D'autre part, compte tenu des doses utilisées dans les études expérimentales souvent très importantes au regard des taux extrêmement faibles de NM récupérables dans les fluides biologiques, les biomarqueurs potentiels devront être validés à de faibles doses, sur de plus longues périodes, et à l'aide de techniques analytiques suffisamment sensibles pour quantifier les traces. Les influences exercées par les caractéristiques des NM, les modes et les périodes d'exposition, ainsi que les variabilités inter- et intra-individuelles devront être évaluées pour définir les biomarqueurs appropriés et l'interprétation précise de leurs résultats notamment en termes de corrélation à l'exposition des travailleurs. Enfin, la validation et la recherche visant à identifier des biomarqueurs pour la biosurveillance des travailleurs nécessiteront des études humaines, qu'il s'agisse d'études sur le terrain, expérimentales chez l'animal ou épidémiologiques.

Stratégie et outils pour la caractérisation des expositions aux nano-aérosols

Depuis 2005, date approximative de la prise de conscience d'un risque d'exposition « nano » par inhalation pour les travailleurs, la communauté des métrologues a été mobilisée autour de deux grands objectifs. Le premier d'entre eux est purement instrumental : comment assurer une mesure spécifique des nanomatériaux au sein d'un aérosol par nature hétérogène ? Le second objectif concerne la mise en œuvre des appareils de mesure : de quelle manière convient-il de les utiliser sur le terrain, et notamment de les placer ?

Définir une méthodologie de mise en œuvre sur le terrain

Des campagnes de mesure de terrain ont été organisées en Europe dès 2005, et cet effort n'a jamais cessé depuis. Ce

travail fondateur a permis l'émergence d'initiatives nationales, via des groupes de travail, menant à la publication de méthodologies nationales par exemple en Allemagne [40] et en France [41]. Un travail d'assemblage a ensuite été mené au niveau international, permettant la publication d'un document par l'OCDE (2015) et de la norme EN 17058:2018: *Workplace exposure. Assessment of exposure by inhalation of nano-objects and their aggregates and agglomerates*.

Par la suite, l'organisation de ces campagnes s'est simplifiée, dans la mesure où elles ont pu tirer bénéfice du développement des référentiels, mais aussi du développement au fil du temps de l'instrumentation. Désormais, comme montré récemment par Bressot et al. [42] et Bouhoule et al. [43], il est possible de réaliser des campagnes avec un ensemble d'appareils mobiles, portables et relativement simples à mettre en œuvre : le dispositif consiste principalement à équiper l'opérateur et/ou sa zone de travail avec un appareil mesurant la concentration en nombre, associé à un préleveur permettant des observations ultérieures par microscopie électronique à transmission ; cet ensemble est dupliqué sur un point de mesure dit « de fond », visant à dissocier les émissions au poste de travail, de l'aérosol existant par ailleurs.

Métrologie : analyse qualitative et quantitative de l'aérosol

Des méthodes de mesure en temps réel étaient disponibles sur le marché dès 2005, permettant le suivi dans le temps et au poste de travail de la concentration en nombre et de la distribution en taille des aérosols, en complément de méthodes réglementaires massiques.

Il n'en était pas de même pour la partie « identification ». En effet, s'assurer de la présence d'aérosols issus des nanomatériaux, signifie pouvoir les distinguer au sein d'un aérosol de fond composé de particules d'origine naturelle (ex. ; sel marin), terrigène, anthropique (suies issues du transport automobile, etc.). Si un outil d'analyse était bien présent (la microscopie électronique, notamment à transmission), il manquait un mode de prélèvement qui soit fiable, facile à mettre en œuvre, économique, et enfin qui ne détériore pas l'aérosol lors du prélèvement.

À ce titre, méritent d'être cités deux produits de rupture développés en France. Le premier, le *Mini-Particle Sampler* (MPS, ECOMESURE®), a été développé en 2011 par l'INERIS [44] sur la base d'une idée du Centre de Recherche Technique de Finlande VTT S.A (VTT, du finnois *Teknologia tutkimuskeskus*). Mis sur le marché en 2012, il s'agit d'un porte-filtre permettant le prélèvement de l'aérosol directement sur une grille de microscope électronique à transmission, ce qui évite toute modification des aérosols issus des nanomatériaux. Fabriqué et commercialisé à l'international par la société ECOMESURE®, il est utilisé par de nombreux acteurs en France mais aussi à l'étranger (Danemark, Canada, Japon, etc.). Il garantit une analyse qualitative de l'aérosol.

Le second produit de rupture, mis sur le marché en 2014 par la société PARTICLEVER, se présente sous la forme d'une offre intégrée proposant, d'une part, un préleveur individuel facile d'utilisation, et d'autre part, une analyse très large, s'appuyant sur la microscopie (qualitative)

mais également sur différentes techniques quantitatives. Un effort notable en matière d'ergonomie et de traçabilité a pour objectif de permettre à des non-spécialistes de réaliser des prélèvements.

Perspectives

Le développement à la fois de préleveurs associés à la microscopie électronique à transmission (MET), et des méthodologies de mise en œuvre, permet désormais de réaliser des campagnes au poste de travail, pour déterminer si des sources existent, et évaluer une exposition potentielle des opérateurs.

L'analyse MET permet de conclure de manière qualitative quant à la présence de nanomatériaux dans l'aérosol inhalable. Reste à développer des approches quantitatives, notamment pour faire face à des situations où l'aérosol a des composantes nanométriques et microniques pour un même élément. L'enjeu est tout simplement celui du développement d'un outil de surveillance, pouvant à terme être mis en œuvre sur le terrain sous une forme volontaire ou dans le cadre de la loi. Dans cet esprit, l'INRS a publié en 2016 une note sur la faisabilité de la mise en place d'une surveillance de type valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) pour le nano-TiO₂ [45].

Expositions professionnelles aux nanomatériaux manufacturés

Un cadre juridique applicable, malgré les difficultés techniques

Les notions relativement simples portées par l'article R. 4222-3 du Code du travail [46] (voir Encadré 3) sont importantes car elles impliquent que dans le cas de nanoparticules, et malgré le contexte d'incertitude sur les risques de certaines familles chimiques, la réglementation existante en matière de prévention des risques professionnels doit s'appliquer, sous la responsabilité des employeurs qui doivent définir les moyens de protections collectives et individuelles appropriés.

En effet, il n'y a pas de situation de vide juridique en ce qui concerne la protection des travailleurs susceptibles d'être exposés à des substances chimiques sous la forme de particules de taille nanométrique, que ce soit en production, au cours d'un procédé industriel, dans le cadre de leur utilisation ou au sein d'une activité exposant à des émissions. Ainsi, concernant ces substances, la réglementation relative à la protection contre le risque chimique s'applique dès lors qu'ils répondent aux critères de classification, selon le règlement relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage (CLP) [46] des produits chimiques.

De plus, la valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) de l'article R. 4222-10 relatif aux VLEP-8H pour les poussières totales et alvéolaires (à 10 et 5 mg/m³ respectivement), n'est pas nécessairement applicable aux nanoparticules puisque ces dernières peuvent être des agents chimiques dangereux sous forme de poussières, particules ou fibres, présentant une toxicité particulière, et

Encadré 3 : Définitions de l'article R. 4222-3 du Code du travail particulièrement utiles dans le cas de nanoparticules

Locaux à pollution spécifique : les locaux dans lesquels des substances dangereuses ou gênantes sont émises sous forme de gaz, vapeurs, aérosols solides ou liquides autres que celles qui sont liées à la seule présence humaine ainsi que locaux pouvant contenir des sources de micro-organismes potentiellement pathogènes et locaux sanitaires.

Poussière totale : toute particule solide dont le diamètre aérodynamique est au plus égal à 100 micromètres ou dont la vitesse limite de chute, dans les conditions normales de température, est au plus égale à 0,25 mètre par seconde.

Poussière alvéolaire : toute poussière susceptible d'atteindre les alvéoles pulmonaires.

Diamètre aérodynamique d'une poussière : le diamètre d'une sphère de densité égale à l'unité ayant la même vitesse de chute dans les mêmes conditions de température et d'humidité relative.

La notion de poussière est complétée par la circulaire du 9 mai 1985 qui précise que, pour l'application de l'article R. 4222-10 relatif aux VLEP-8H pour les poussières totales et alvéolaires (à 10 et 5 mg/m³ respectivement), ces poussières doivent être sans effet spécifique, c'est-à-dire les particules ayant pour seul effet néfaste une gêne respiratoire par surcharge des poumons.

Encadré 4 : Exemples de situations d'exposition professionnelle

Transfert, échantillonnage, pesée, mise en suspension et incorporation dans une matrice de nanopoudres (formation d'aérosols)

Transvasement, agitation, mélange et séchage d'une suspension liquide contenant des nanomatériaux (formation de gouttelettes)

Chargement ou vidange d'un réacteur
Conditionnement, emballage, stockage et transport des produits

Nettoyage des équipements et des locaux : nettoyage d'un réacteur, d'une boîte à gants, d'une paillasse ...

Entretien et maintenance des équipements et des locaux : démontage d'un réacteur, changement de filtres usagés ...

Démantèlement d'installations
Usinage de nanocomposites : découpe, polissage, perçage ...

Collecte, conditionnement, entreposage et transport des déchets

Fonctionnements dégradés ou incidents : fuite d'un réacteur ou d'un système clos.

Toutes les étapes de la production peuvent être concernées

Toutes les étapes de la production allant de la réception et de l'entreposage des matières premières jusqu'au conditionnement et à l'expédition des produits finis, en passant par le transfert éventuel de produits intermédiaires peuvent exposer les salariés aux NM [48]. De même, l'utilisation de nanomatériaux, leur incorporation dans diverses matrices et l'usinage de composites en contenant constituent, tout comme le nettoyage et l'entretien des locaux et des équipements, ainsi que le traitement des déchets, des sources d'exposition supplémentaires.

Quelques exemples (liste non limitative) sont listés dans l'Encadré 4.

La démarche de prévention

Les stratégies de prévention et les bonnes pratiques de travail qu'il convient de mettre en place dans les entreprises et les laboratoires doivent donc être élaborées au cas par cas [49]. Elles visent à réduire l'exposition des salariés au niveau le plus bas possible. En effet, compte tenu des connaissances encore limitées sur la toxicité des nanomatériaux, la prévention des risques repose principalement sur la limitation des expositions professionnelles (niveau d'exposition, durée d'exposition, nombre de salariés exposés, etc.) [5].

Concrètement, il s'agit de définir et mettre en place des pratiques de travail sécurisées et adaptées en fonction des résultats de l'évaluation des risques. Elles seront amenées à évoluer au fur et à mesure de la publication d'informations stabilisées sur les dangers des NM pour la santé et la sécurité. Ces pratiques sécurisées ne sont pas très différentes de celles qui sont recommandées pour toute activité exposant

953 devant donc faire l'objet d'un suivi spécifique (valeurs
954 limites d'exposition professionnelle ou autre mesurage).

955 Par ailleurs, les réglementations relatives à la mise sur le
956 marché de produits chimiques couvrent également les nano-
957 matériaux avec plus ou moins de spécificités et recourent
958 également les définitions citées précédemment, ainsi :

- 959 • le règlement REACH (acronyme de « *Registration, Eva-*
960 *luation, Authorisation and Restriction of Chemicals* »,
961 en français : enregistrement, évaluation, autorisation et
962 restriction des substances chimiques) [47] a été modifié
963 très récemment afin que ses annexes techniques précisent
964 le degré d'information requis spécifiquement lorsqu'une
965 substance chimique est mise sur le marché sous forme
966 de nanomatériau. Ce travail d'adaptation technique doit
967 encore se poursuivre notamment pour préciser les infor-
968 mations à mentionner sur la fiche de données de sécurité
969 (FDS) ;
- 970 • le règlement CLP s'applique pleinement aux nanoma-
971 tériaux afin de pouvoir identifier et informer sur leurs
972 propriétés de danger ;
- 973 • d'autres textes couvrant plus spécifiquement certains
974 secteurs ont revus au regard de la définition européenne
975 pour spécifier les évaluations de risques (ex. ; réglemen-
976 tations relatives aux biocides et aux dispositifs médicaux)
977 ou avaient inclus certaines précisions avant cette défini-
978 tion et devraient être mis à jour à moyen terme (ex. ;
979 réglementation sur les produits cosmétiques et celui
980 concernant l'information des consommateurs sur les den-
981 rées alimentaires).

Encadré 5 : Les principales voies de la démarche de prévention

S'interroger sur la nécessité de fabriquer ou d'utiliser le nanomatériau (considérer le rapport bénéfique/risque)

Modifier le procédé ou l'activité de façon à ne plus produire ou utiliser le nanomatériau

Agir sur les procédés et les modes opératoires

Isoler et mécaniser les procédés de fabrication et d'utilisation (travailler en vase clos)

Délimiter, signaler et restreindre l'accès de la zone de travail : apposer un pictogramme indiquant la présence de nanomatériau

Capter les polluants à la source

Filtrer l'air avant rejet à l'extérieur des locaux

Employer des équipements de protection individuelle

Nettoyer régulièrement les équipements, les outils et les surfaces de travail

Stocker les produits dans des contenants étanches, fermés et étiquetés (et de préférence rigides)

Respecter des mesures d'hygiène strictes

Rédiger et diffuser des procédures d'intervention lors d'incidents ou d'accidents

Former et informer les salariés exposés sur les risques potentiels et les mesures de prévention en l'état des connaissances

Assurer la traçabilité de l'exposition des salariés.

à des agents chimiques dangereux, mais elles prennent une importance particulière en raison de la très grande capacité de persistance et de diffusion (aérosolisation et dispersion) des nanomatériaux dans l'atmosphère des lieux de travail.

Une attention particulière doit être portée aux nanomatériaux pour lesquels il y a peu de données toxicologiques ou pour lesquelles certaines études démontrent des effets toxiques, notamment chez l'animal [50], comme discuté dans le paragraphe « Une pléthore de résultats d'études toxicologiques, à interpréter avec précautions ».

L'Encadré 5 fait le point sur les principales voies de la démarche de prévention.

Des recommandations officielles

Dans un document récemment publié par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), en réponse à une saisine émise le 4 juillet 2017, par trois Directions Générales de trois Ministères français (ministère des Solidarités et de la Santé/Direction générale de la santé, ministère de la Transition écologique et solidaire/Direction générale de la prévention des risques, ministère du Travail/Direction générale du travail) dont l'objet portait sur une « Demande de recommandation du HCSP en matière de protection des populations potentiellement exposées autour des sites industriels manipulant du dioxyde de titane (TiO₂) », le Haut Conseil de Santé Publique a énoncé un certain nombre de recommandations concernant notamment :

- la protection et le suivi médical des travailleurs ainsi que les bonnes pratiques en milieu de travail. Elles concernent

la production, la manipulation, le stockage, le conditionnement, le transport et l'intégration dans le produit fini des nanoparticules de TiO₂ ;

- la métrologie et la surveillance des expositions avec une réflexion sur l'introduction de valeurs limites d'exposition spécifiques aux nanoparticules de TiO₂ en milieu professionnel et dans l'environnement, au regard des pratiques et des recommandations actuelles (notamment INRS, INERIS, NIOSH) en attente des valeurs qui pourront être proposées sur la base des valeurs toxicologiques de référence élaborées par l'ANSES.

L'Encadré 6 synthétise les recommandations du HCSP, publiées en juin 2018 sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=663>.

Un dispositif national de veille sanitaire (dispositif national EpiNano)

Sur une saisine conjointe des Directions générales de la santé (DGS) du travail (DGT) de 2007, le dispositif EpiNano dédié à la surveillance épidémiologique longitudinale des travailleurs exposés aux NM a été mis en place par Santé publique France depuis 2014, à l'échelon national, dans le cadre de ses missions de surveillance et de veille sanitaire.

Sa mise en place se justifie notamment par les résultats des études expérimentales laissant appréhender les effets sanitaires éventuels suite à des expositions aux NM ainsi que les tonnages importants utilisés, produits et importés en France [2].

Ce système de surveillance épidémiologique a pour objectif princeps de surveiller et détecter précocement l'apparition d'événements sanitaires chez des travailleurs exposés aux NM. Leur état de santé sera comparé à celui d'une population témoin considérée non exposée.

Il s'agit donc de suivre de manière prospective sur une période indéterminée des travailleurs potentiellement exposés à quatre familles de NM : nanotubes de carbone simple ou multiparois, TiO₂, SiO₂ et noir de carbone. Ce choix a été motivé en raison notamment des données de toxicologie disponibles, des tonnages de production et d'utilisation au niveau national ainsi que des perspectives de développement industriel ; toutefois, cette liste peut être amenée à évoluer en fonction du contexte industriel national et scientifique. Pour des raisons méthodologiques, la population source d'EpiNano est limitée aux sites industriels où des travailleurs sont exposés aux NM produits, utilisés ou conditionnés de manière intentionnelle. En effet, cette population a l'avantage d'être stable et son organisation de travail permet une documentation et une traçabilité des expositions, nécessaires à la caractérisation et classification des expositions.

Ainsi, après inclusion des établissements concernés, les postes de travail exposants sont identifiés et décrits à l'aide d'un questionnaire renseigné par des personnes compétentes en hygiène industrielle (HI), désignées par l'établissement. Par la suite, l'établissement établit la liste des travailleurs intervenant sur les postes considérés comme potentiellement exposants ou à leur proximité ; cette liste est transmise de manière sécurisée à Santé publique France après information des travailleurs concernés. Les travailleurs sont invités par Santé publique France

Encadré 6 : Recommandations du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP). Juin 2018.

Protection et suivi médical des travailleurs

Les dispositions visant à maîtriser les risques pour la santé liés à l'exposition des différentes catégories de travailleurs manipulant des nanoparticules de TiO₂ sont jugées prioritaires par le HCSP.

Le HCSP rappelle que la réglementation du travail concernant la manipulation des substances pulvérulentes doit s'appliquer aux nanoparticules de TiO₂.

Celles-ci présentent cependant des risques spécifiques qui doivent entraîner des dispositions particulières concernant :

- les Fiches de Données de Sécurité ;
- la traçabilité des nanoparticules de TiO₂ ;
- la formation des manipulateurs ;
- les moyens de prévention ;
- le stockage, la manipulation et le conditionnement des nanoparticules de TiO₂ ;
- le transport des nanoparticules de TiO₂ ;
- la médecine et les services de santé au Travail ;
- le suivi épidémiologique d'une cohorte de travailleurs.

Recommandations concernant les valeurs limites d'exposition

Il convient de souligner comme l'indique le document produit par le HCSP que « ces valeurs jouent un rôle déterminant dans la mise en œuvre des procédures de gestion ». Comme l'a recensé ce document, « en milieu professionnel, les valeurs limites d'exposition varient grandement d'un pays à l'autre et ne sont pas toutes spécifiques au TiO₂, qu'il soit nanométrique ou non ». En regard des données toxicologiques actuelles, le HCSP a recommandé « qu'une valeur soit établie (ou des valeurs selon la taille nanométrique) ainsi qu'une méthodologie de mesure ».

S'appuyant sur les valeurs révisées en 2011 proposées pour le TiO₂ fin et le TiO₂ ultrafin (sans distinction entre les structures cristallines rutile et anatase) par le NIOSH de 2,4 mg/m³ et 0,3 mg/m³, respectivement pour un excès de risque de cancer des poumons de 1/1000 [NIOSH, 2011], le HCSP a :

- préconisé, d'une part, une valeur limite plus faible pour le TiO₂ ultrafin ou encore nano TiO₂ que pour le TiO₂ fin ;
- retenu, d'autre part, les valeurs proposées par l'INRS [INRS, 2017] qui, sur la base de l'avis produit par le NIOSH en 2011 converti pour un risque additionnel de 1/10 000 classiquement considéré en France, sont de 70 µg/m³ pour le TiO₂ ultrafin/nano, et de 500 µg/m³ pour le TiO₂ fin.

1100 par courrier à participer. Le suivi de l'état de santé des
1101 travailleurs volontaires est réalisé, d'une part, par des
1102 auto-questionnaires (assortis d'une notice d'information et
1103 d'un formulaire de refus) qui leur sont adressés à domicile
1104 et, d'autre part, par appariement aux données du système
1105 national des données de santé (SNDS) ; ce système inclut

Encadré 7 : Le dispositif national EpiNano en 5 étapes

1. Accord de l'établissement en lien avec le médecin du travail.

2. Identification des postes exposants par les personnes compétentes de l'établissement et transmission des données d'hygiène industrielle (HI) nécessaires à Santé publique France.

3. Transmission par l'établissement de la liste des travailleurs éligibles à l'inclusion dans EpiNano, de manière sécurisée et après information des travailleurs.

4. Envoi par Santé publique France d'un courrier au domicile du travailleur comprenant un questionnaire d'inclusion, un formulaire de refus et une notice d'information.

5. Analyse par Santé publique France des données des travailleurs recueillies par questionnaire. Elles seront complétées par des données de santé et de causes de décès disponibles auprès du Système national des données de santé (SNDS) notamment. L'historique de carrière sera reconstitué par extraction de données auprès de la CNAV.

les remboursements de soins par l'Assurance Maladie
contenues dans le datamart de consommation inter-régime
(DCIR), les données d'hospitalisations du Programme de
médicalisation des systèmes d'information (PMSI), ainsi
que les causes médicales de décès (données du centre
d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de
l'INSERM). L'historique de carrière pourra être reconstitué
à l'aide des données extraites de la Caisse nationale
d'assurance vieillesse (CNAV), afin de tenir compte dans
les analyses des autres expositions professionnelles, par
croisement avec des matrices emploi-exposition. Il est à
noter qu'aucune information relative aux travailleurs n'est
transmise par Santé publique France à l'établissement, y
compris leur participation ou non. Ce dispositif ne requiert
pas d'examens biologiques complémentaires. Les analyses
statistiques seront réalisées par des agents habilités de
Santé publique France, seul destinataire des données. Des
comparaisons de taux d'événements de santé seront réa-
lisées avec ceux rapportés par d'autres sources nationales,
avec ajustement, selon les analyses, sur des caractéristiques
sociodémographiques, des habitudes de vie (consommation
d'alcool et de tabac notamment) ainsi que des expositions
professionnelles à certaines nuisances. L'Encadré 7 résume
en 5 étapes les modalités du dispositif EpiNano.

Cette démarche au niveau des entreprises place le méde-
cin du travail au centre du dispositif en tant que conseiller
de l'employeur et des salariés, notamment en participant à
la veille épidémiologique ainsi qu'à l'évaluation des risques
professionnels. Elle s'inscrit également dans le principe de
coopération posée par le code de la santé publique de mise
en place, dans ces entreprises, de surveillances épidémiolo-
giques en lien notamment avec les services de santé au
travail et de transmission des données nécessaires à la mis-
sion de surveillance de Santé publique France (L. 1413-7).

L'appui des médecins du travail et des services de santé
au travail est primordial ; ce système de surveillance

1106
1107
1108
1109
1110
1111
1112
1113
1114
1115
1116
1117
1118
1119
1120
1121
1122
1123
1124
1125
1126
1127
1128
1129
1130
1131
1132
1133
1134
1135
1136
1137
1138
1139
1140
1141

national est unique en France et présente une démarche anticipatrice de veille sanitaire. Ses conclusions devront pouvoir apporter des connaissances sur l'impact d'une exposition professionnelle aux NM et orienter ainsi la mise en place de programmes de prévention.

Pour plus d'informations, merci de consulter la page internet du dispositif EpiNano : <https://www.santepubliquefrance.fr/epinano>.

Conclusion

Tout en reconnaissant les atouts des nanomatériaux en termes de potentiel d'innovation, des inquiétudes au sujet des risques qu'ils peuvent potentiellement présenter pour la santé humaine et l'environnement existent. Les résultats des études expérimentales en laboratoire, quoiqu'éparses et encore lacunaires, parfois même contradictoires, suggèrent des effets biologiques potentiellement délétères. En parallèle, le rapport annuel R-Nano fait état de quantités importantes de NM déployées sur le territoire national, susceptibles d'exposer un nombre de travailleurs qui reste à ce jour non établi. De plus, il n'existe pas à ce jour de données produites au niveau national décrivant leurs expositions potentielles et leurs éventuels effets qu'ils pourraient avoir sur leur santé.

Par ailleurs, malgré le contexte d'incertitude sur les risques engendrés par certaines familles de NM ainsi que les limites métrologiques existantes, le vide juridique n'existe pas en matière de prévention des risques professionnels chez les travailleurs exposés aux NM, et la réglementation existante en matière de prévention des risques professionnels applicable sous la responsabilité des employeurs.

Des recommandations professionnelles sont mises à disposition des employeurs et des services de santé au travail par l'INRS et le HCSP.

En complément, la veille sanitaire est incontournable pour fournir des données probantes concernant les risques pour la santé des travailleurs exposés aux NM ainsi que pour évaluer de manière indirecte les mesures de prévention adoptées par les employeurs. Ainsi, le dispositif EpiNano, seul système national de surveillance épidémiologique et d'alerte sanitaire, permettra à termes de décrire l'état de santé des travailleurs exposés, en se basant notamment sur des extractions de données de santé et de mortalité issues du SNDS. Il pourra également fournir des informations sur leurs expositions aux NM.

La protection des travailleurs est une condition sine qua none pour le développement responsable de toute technologie [37]. Dans un contexte d'incertitude scientifique et d'expositions professionnelles peu caractérisées, une série d'actions de prévention est nécessaire et urgente à mettre en place.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Dr Clémence Fillol (direction Santé Environnement Travail – Santé publique France) pour sa relecture du paragraphe « Des biomarqueurs aspécifiques ».

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Anses. Éléments issus des déclarations des substances à l'état nanoparticulaire. Rapport d'étude 2016. Direction générale de la prévention des risques. Service des risques sanitaires liés à l'environnement, des déchets et des pollutions diffuses; 2016 [<https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/2016-11-%20-%20Rapport%20R-nano%202016.pdf>].
- [2] Rapport d'étude 2017 « éléments issus des déclarations des substances à l'état nanoparticulaire », <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/Rapport.R-nano.2017.pdf>.
- [3] INRS. Les nanomatériaux manufacturés à l'horizon 2030. Conséquences en santé-sécurité au travail dans les PME-TPE en France; 2014 [Dernier accès le 28/11/2019 : <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=VP%208>].
- [4] Nano 2030. Les nanomatériaux manufacturés à l'horizon 2030. Conséquences en santé et sécurité au travail dans les petites entreprises en France. INRS; 2014 [Accessible via : <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=VEP%202>].
- [5] De la production au traitement des déchets de nanomatériaux manufacturés. INRS; 2019 [ED 6331].
- [6] Schulte PA, Geraci CL, Murashov V, et al. Occupational safety and health criteria for responsible development of nanotechnology. *J Nanopart Res* 2014;16:2153.
- [7] Technical Specification – ISO/TS 27687. 2008.
- [8] SCENIHR, Scientific basis for the definition of the terms "nanomaterials" du 8 décembre 2010, ec.europa.eu/health/scientific./scenih_r_o_032.pdf.
- [9] Communications de la Commission au Parlement européen, au Conseil et au Comité économique et social européen, « Aspects réglementaires des nanomatériaux » du 17 juin 2008, COM (2008) 366 final et « Deuxième examen réglementaire relatif aux nanomatériaux » du 3 octobre 2012, COM (2012) 572 final.
- [10] Règlement (CE) n° 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques, JOUE L. 342/59 du 9 décembre 2009.
- [11] Règlement (UE) n° 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, JOUE L. 304/18 du 22.11.2011.
- [12] Règlement (UE) n° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012, concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides, JOUE L. 167/1 du 27.6.2012.
- [13] Règlement (UE) 2015/2283 du Parlement européen et du Conseil du 25 novembre 2015 relatif aux nouveaux aliments, JOUE L. 327/1 du 11.12.2015.
- [14] Recommandation de la Commission « relative à la définition des nanomatériaux » du 18 octobre 2011, JOUE L. 275/38 du 20 octobre 2011.
- [15] Décret n° 2012-232 du 17 février 2012 relatif à la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire pris en application de l'article L. 523-4 du Code de l'environnement.
- [16] Loi n° 2009-967 du 3 août 2009 de programmation relative à la mise en œuvre du Grenelle de l'environnement.
- [17] ANSES. Évaluation des risques liés aux nanomatériaux, e.e.m.à.j.d.c.M.
- [18] Landsiedel R, Fabian E, Ma-Hock L, et al. Toxicology/biokinetics of nanomaterials. *Arch Toxicol* 2012;86(7):1021–60.

- 1258 [19] Rauch J, Kolch W, Laurent S, et al. Big signals from small particles: regulation of cell signaling pathways by nanoparticles. *Chem Rev* 2013;113(5):3391–406. 1259 1260
- 1261 [20] Chernova T, Murphy FA, Galavotti S, et al. Long-fiber carbon nanotubes replicate asbestos-induced mesothelioma with disruption of the tumor suppressor gene *Cdkn2a* (*Ink4a/Arf*). *Curr Biol* 2017;27(21) [3302–3314 e6]. 1262 1263 1264
- 1265 [21] Circ, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Some nanomaterials and some fibres. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2017 [IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 111. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436610/>]. 1266 1267 1268 1269
- 1270 [22] Takagi A, Hirose A, Futakuchi M, et al. Dose-dependent mesothelioma induction by intraperitoneal administration of multi-wall carbon nanotubes in p53 heterozygous mice. *Cancer Sci* 2012;103(8):1440–4. 1271 1272 1273 1274
- 1275 [23] Takagi A, Hirose A, Nishimura T, et al. Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *J Toxicol Sci* 2008;33(1):105–16. 1276 1277 1278
- 1279 [24] Poland CA, Duffin R, Kinloch I, et al. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nat Nanotechnol* 2008;3(7):423–8. 1280 1281 1282
- 1283 [25] Sakamoto Y, Nakae D, Fukumori N, et al. Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats. *J Toxicol Sci* 2009;34(1):65–76. 1284 1285 1286
- 1287 [26] Nagai H, Okazaki Y, Chew SH, et al. Diameter and rigidity of multiwalled carbon nanotubes are critical factors in mesothelial injury and carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(49):E1330–8. 1288 1289 1290
- 1291 [27] Bettini S, Boutet-Robinet E, Cartier C, et al. Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. *Sci Rep* 2017;7:40373. 1292 1293 1294
- 1295 [28] Donaldson K, Poland CA, Schins RP. Possible genotoxic mechanisms of nanoparticles: criteria for improved test strategies. *Nanotoxicology* 2010;4:414–20. 1296 1297
- 1298 [29] Gottardo, et al. NANOREG framework for the safety assessment of nanomaterials. Technical Report; 2017. 1299 1300
- 1301 [30] ECHA 2012. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Appendix R7-1. Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7a Endpoint specific guidance. Helsinki: European Chemicals Agency; 2012. 1302 1303 1304
- 1305 [31] ECHA 2012. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Appendix R7-1 Recommendations for nanomaterials applicable to Chapter R7b Endpoint specific guidance. Helsinki: European Chemicals Agency; 2012. 1306 1307 1308
- 1309 [32] OECD 2012. Guidance on sample preparation and dosimetry for the safety testing of manufactured nanomaterials. OECD Environment, Health and Safety Publications. Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 36. ENV/JM/MONO(2012)40. Paris: OCDE; 2012. 1310 1311 1312
- 1313 [33] Karlsson HL, Cronholm P, Gustafsson J, et al. Copper oxide nanoparticles are highly toxic: a comparison between metal oxide nanoparticles and carbon nanotubes. *Chem Res Toxicol* 2008;21(9):1726–32. 1314 1315
- 1316 [34] Magdolenova Z, Lorenzo Y, Collins A, et al. Can standard genotoxicity tests be applied to nanoparticles? *J Toxicol Environ Health A* 2012;75(13–15):800–6. 1317 1318 1319
- 1320 [35] Wang J, Liu Y, Jiao F, et al. Time-dependent translocation and potential impairment on central nervous system by intranasally instilled TiO₂ nanoparticles. *Toxicology* 2008;254(1–2):82–90. 1321 1322 1323
- 1324 [36] Dusinska M, Magdolenova Z, Fjellsbo LM. Toxicological aspects for nanomaterial in humans. *Methods Mol Biol* 2013;948:1–12. 1325 1326 1327
- 1328 [37] Schulte PA, Iavicoli I, Rantanen JH, et al. Assessing the protection of the nanomaterial workforce. *Nanotoxicology* 2016;10(7):1013–9. 1329 1330 1331
- 1332 [38] Cooke MS, Evans MD, Herbert KE, et al. Urinary 8-oxo-2'-deoxyguanosine – source, significance and supplements. *Free Radic Res* 2000;32(5):381–97. 1333 1334 1335
- 1336 [39] Schulte P, Leso V, Niang M, et al. Biological monitoring of workers exposed to engineered nanomaterials. *Toxicol Lett* 2018;298:112–24. 1337 1338 1339
- 1340 [40] Kuhlbusch TA, Asbach C, Fissan H, et al. Nanoparticle exposure at nanotechnology workplaces: a review. *Part Fibre Toxicol* 2011;8:22. 1341 1342 1343
- 1344 [41] Witschger O, Le Bihan O, Reynier M, et al. Préconisations en matière de caractérisation des potentiels d'émission et d'exposition professionnelle aux aérosols lors d'opérations mettant en œuvre des nanomatériaux. *Hygiène Securite Travail* 2012;226. 1345 1346 1347
- 1348 [42] Bressot C, Shandilya N, Jayabalan T, et al. Exposure assessment of nanomaterials at production sites by a Short Time Sampling (STS) approach. *Process Safety Environ Prot* 2018;116:324–32. 1349 1350 1351
- 1352 [43] Bouhoule E, Sinaba T, Laruelle R, et al. Évaluation des risques pour l'opérateur au cours d'essais d'explosivité de nanopoudres en laboratoire. In: 32^e Congrès français sur les aérosols (CFA 2019). Paris: Association française d'études & et de recherches sur les aérosols; 2019. 1353 1354 1355
- 1356 [44] R'mili B, Olivier L, Le Bihan C, et al. Particle sampling by TEM grid filtration. *Aerosol Sci Technol* 2013;47(7):767–75, <http://dx.doi.org/10.1080/02786826.2013.789478>. 1357 1358 1359
- 1360 [45] Chazelet S, Fontaine J-R, Binet S, et al. Dioxyde de Titane, nanométrie : de la nécessité d'une valeur d'exposition professionnelle. *Hygiène Securite Travail* 2016;242. 1361 1362 1363
- 1364 [46] Code du travail. Article R. 4222-3. [Accessible via le lien : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072050&idArticle=LEGIARTI000018488867&dateTexte=&categorieLien=cid>]. 1365 1366 1367
- 1368 [47] Journal officiel de la Commission européenne du 31/12/2008. Règlement (CE) n° 1272/2008 du parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006. [Accessible via le lien : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1272>]. 1369 1370 1371
- 1372 [48] Aide au repérage des nanomatériaux en entreprise. INRS; 2014 [ED 6174]. 1373 1374
- 1375 [49] Nanomatériaux manufacturés : quelle prévention en entreprise ? INRS; 2018 [ED 6309]. 1376 1377 1378
- 1379 [50] Les nanomatériaux : définitions, risques toxicologiques, caractérisation de l'exposition professionnelle et mesures de prévention. INRS; 2012 [ED 6050]. 1380 1381 1382