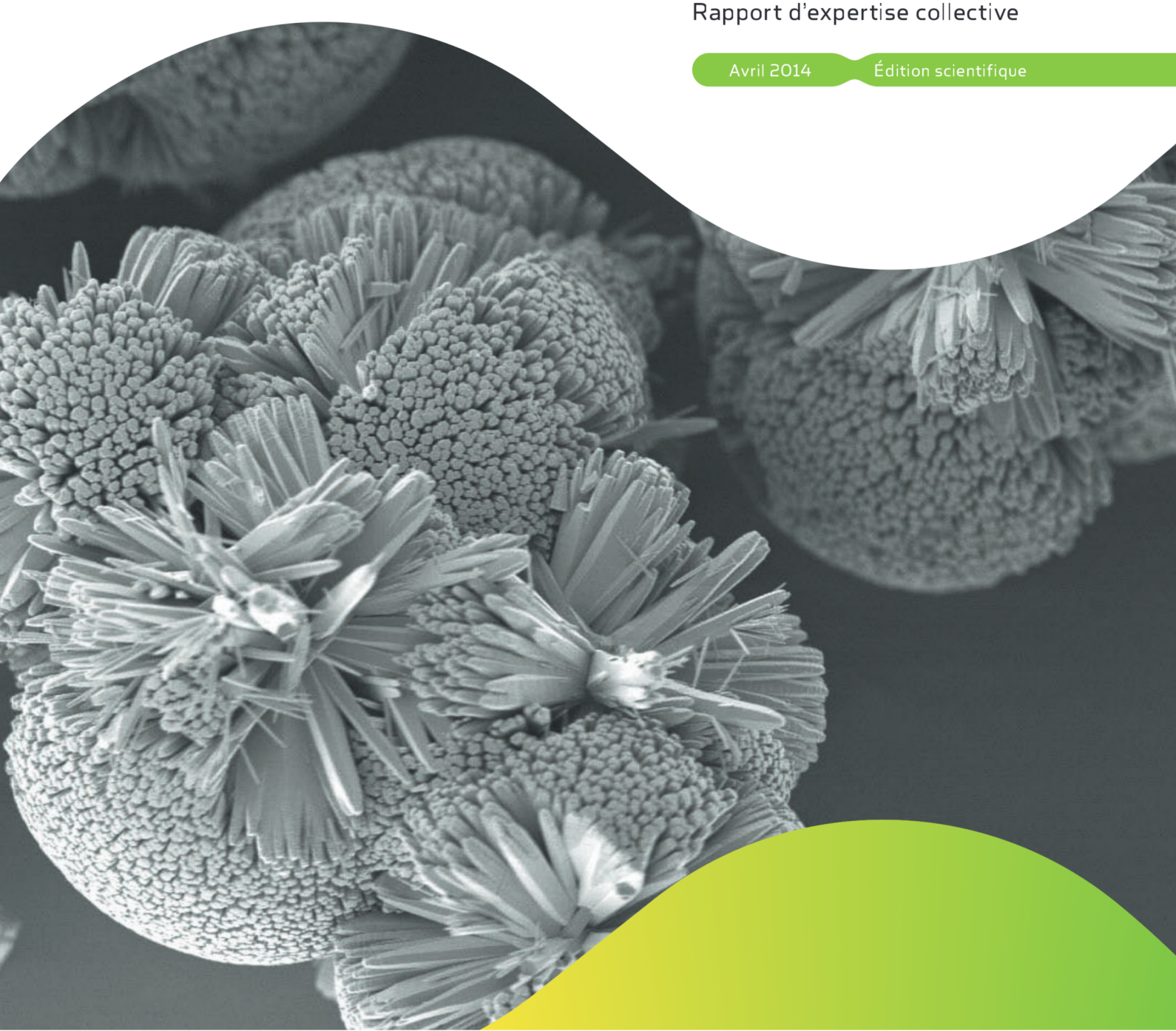
anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail

Évaluation des risques liés aux nanomatériaux

Enjeux et mise à jour des connaissances

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Avril 2014 Édition scientifique



anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail

Évaluation des risques liés aux nanomatériaux

Enjeux et mise à jour des connaissances

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Avril 2014 Édition scientifique

Avis de l'Anses
Autosaisine n°2012-SA-0273

Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 15 avril 2014

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

relatif à l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux - enjeux et mise à jour des connaissances

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.
Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

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

Ses avis sont rendus publics.

L'Anses s'est autosaisie le 11 janvier 2012 pour mettre à jour les connaissances et les enjeux relatifs à l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux pour la santé humaine et l'environnement. Cette autosaisine faisait suite à plusieurs rapports publiés par l'Anses en 2006, 2008, 2010 et 2013 portant sur l'évaluation des risques sanitaires et les enjeux sanitaires associés aux nanomatériaux.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Les enjeux sanitaires et environnementaux liés au développement et aux usages potentiels des nanomatériaux manufacturés occupent une place importante dans l'espace public au niveau international et en France. C'est pourquoi, à l'occasion de la 5ème conférence ministérielle sur l'environnement et la santé organisée par le Bureau Europe de l'Organisation mondiale de la santé, 53 ministres de la santé des pays membres ont demandé que les enjeux sanitaires et environnementaux liés aux nanomatériaux et aux nanotechnologies figurent comme l'un des défis clefs de la déclaration de Parme 2010 sur l'environnement et la santé. Dans ce contexte, des travaux ayant pour objectif de développer de nouvelles méthodologies d'évaluation des risques, notamment pour les personnes en milieu de travail, ou la définition de tests de sécurité sanitaires et environnementaux, ont été initiés par diverses institutions telles que l'Organisation internationale de normalisation (ISO), l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) et la Commission européenne. En France, cette préoccupation est illustrée notamment :

- par les plans nationaux « santé-environnement » et « santé-travail » qui ont mis l'accent sur la nécessité de conduire des travaux de recherche et d'expertise pour caractériser les dangers, les expositions et les risques pour la santé humaine et l'environnement,
- par l'entrée en vigueur de la déclaration obligatoire des usages des substances à l'état nanoparticulaire ainsi que des quantités annuelles produites, importées et distribuées sur le territoire français conformément aux articles L. 523-1 à L. 523-8 du Code de l'environnement (loi Grenelle II du 12 juillet 2010).

Dans ce contexte, l'Anses a publié différents rapports d'expertise relatifs aux enjeux sanitaires associés à l'exposition aux nanomatériaux, tant pour la population générale que professionnelle (en 2006, 2008 et 2010). Ces rapports ont en particulier souligné les difficultés à évaluer les risques associés à ces expositions et ont détaillé les besoins de connaissances et d'outils nouveaux permettant de caractériser tant les dangers que les expositions aux nanomatériaux résultant de leurs propriétés spécifiques. Plus récemment, l'Agence a publié un rapport sur un outil d'évaluation et de gestion des risques liés à l'exposition professionnelle aux nanomatériaux[1] (2010) ainsi qu'un état de l'art des connaissances sur la toxicité et l'écotoxicité des nanotubes de carbone (2012), ou encore une évaluation des risques associés à un programme de développement industriel de nanotubes de carbone (2013). Enfin, depuis 2013, l'Agence gère pour le ministère en charge de l'écologie la déclaration obligatoire des substances à l'état nanoparticulaire.

L'Anses contribue par ailleurs à différents travaux européens et internationaux relatifs à l'évaluation de la toxicité et de l'écotoxicité des nanomatériaux. L'Agence a ainsi coordonné l'action conjointe européenne Nanogenotox, cofinancée par la Commission européenne, dont les résultats publiés en 2013 ont notamment permis de mettre en évidence la nécessité d'adapter à la spécificité des nanomatériaux les lignes directrices de l'OCDE pour les tests de génotoxicité des substances chimiques.

Compte tenu de l'évolution rapide des connaissances sur cette thématique, l'Agence s'est autosaisie en janvier 2012 pour produire une synthèse actualisée des connaissances et des enjeux sanitaires et environnementaux liés à l'exposition aux nanomatériaux manufacturés.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

À la suite d'un appel public à candidatures, un groupe de travail « Nanomatériaux et santé – alimentation, environnement, travail » a été constitué en mai 2012 et installé le 9 juillet 2012. Les experts ont été recrutés pour leurs compétences scientifiques et techniques dans les domaines de la caractérisation des nanomatériaux, de la toxicologie, de l'écotoxicologie, de l'évaluation et de la prévention des risques, de l'histoire des sciences, de la philosophie, de l'économie et de la réglementation dans le champ des nouvelles technologies notamment.

La présente expertise collective relève du domaine de compétence du Comité d'experts spécialisé (CES) « Évaluation des risques liés aux agents physiques, aux grands aménagements et aux nouvelles technologies ». Les travaux du groupe de travail ont été présentés au CES pour discussions tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques les 26 octobre 2012, 31 janvier, 24 septembre et 7 novembre 2013. Ils ont été adoptés par le CES le 17 décembre 2013.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Le Comité d'experts spécialisé « Évaluation des risques liés aux agents physiques, aux grands aménagements et aux nouvelles technologies » a adopté les travaux d'expertise collective, objets du rapport et du présent avis lors de sa séance du 17 décembre 2013 et a fait part de cette adoption à la direction générale de l'Anses.

[1] Rapport « *control banding* » : http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/AP2008sa0407Ra.pdf

- **Les nanomatériaux manufacturés : des substances présentes sur le marché dont les risques doivent être évalués**

Les nanomatériaux manufacturés entrent dans la composition d'une grande variété de produits de la vie courante d'ores et déjà présents sur le marché (crèmes solaires, textiles, aliments, peintures, *etc.*) et concernent un grand nombre de secteurs industriels tels que, notamment, le bâtiment, l'automobile, l'emballage, la chimie, l'environnement, l'agro-alimentaire, l'énergie, les produits cosmétiques et les produits de santé. La présence de nanomatériaux dans ces produits soulève des questions, mais également des controverses portant sur l'état des connaissances disponibles, les effets éventuels de ces matériaux sur la santé et l'environnement, l'exposition de la population générale et professionnelle et, *in* fine, sur les risques associés à ces substances.

- **L'apport des études antérieures sur des substances naturelles ou non intentionnellement produites à l'échelle nanométrique**

Les nanomatériaux manufacturés présentent des caractéristiques physico-chimiques souvent très différentes des substances de taille nanométrique présentes dans le milieu ambiant naturel ou produites non intentionnellement par divers processus industriels ou domestiques. Pour autant, les connaissances produites dans le domaine des nanomatériaux non intentionnels ne doivent pas être ignorées (par exemple les particules ultrafines issues de la pollution atmosphérique ou encore d'incendies de forêts). En effet, pour mieux caractériser les risques liés aux nanomatériaux manufacturés, il pourrait s'avérer très utile de s'inspirer des méthodologies expérimentales développées notamment pour les particules atmosphériques (caractérisation, modèles expérimentaux, niveaux de doses réalistes, *etc.*) et de tirer profit des nombreuses études (épidémiologiques et expérimentales) qui ont été menées sur ces particules présentant, à certains égards, des comportements similaires aux nanomatériaux manufacturés. Ainsi, un partage des approches méthodologiques entre les spécialistes de la pollution atmosphérique et ceux des nanomatériaux manufacturés est souhaitable. Ce constat vaut à l'échelle internationale.

- **Les difficultés rencontrées pour évaluer les risques spécifiquement liés aux nanomatériaux manufacturés**

Il s'avère difficile d'établir une synthèse des connaissances en matière de toxicologie et d'écotoxicologie des nanomatériaux, pour les raisons suivantes :

- les recherches menées mettent généralement en évidence le fait que chaque cas est un cas particulier : les comportements de toxicité et d'écotoxicité dépendent en effet de différents paramètres physico-chimiques essentiels (solubilité, potentiel *zêta*, agrégation / agglomération, taille, forme, *etc.*). L'évolution de ces matériaux tout au long de leur cycle de vie (évolution du degré d'oxydation, associée ou non à une dissolution et précipitation sous une forme minéralogique différente de l'initiale, homo et hétéro-agrégation, adsorption, *etc.*) constitue une source de complexité supplémentaire qui ne doit pas être négligée *a priori* ;
- la qualité des études scientifiques, abondantes dans le domaine des nanomatériaux, est hétérogène. La littérature consacrée aux aspects toxiques ou écotoxiques des nanomatériaux doit donc être analysée avec rigueur en intégrant l'ensemble des données disponibles. L'évaluation des risques liés aux nanomatériaux nécessite ainsi de mettre en œuvre une approche pluridisciplinaire, indispensable pour arriver à une meilleure connaissance des risques ;
- même s'il existe désormais une définition institutionnelle des nanomatériaux, recommandée par la Commission européenne[2], son contenu scientifique fait toujours débat.

[2] Communication de la commission au parlement européen, au conseil et au comité économique et social européen. Deuxième examen réglementaire relatif aux nanomatériaux, 3.10.2012

Des progrès méthodologiques en cours

La méthodologie d'évaluation des risques liés aux nanomatériaux bénéficie d'avancées, concernant notamment :

- des caractérisations physico-chimiques plus complètes pour les nanomatériaux manufacturés testés :
  - augmentation du nombre de paramètres physico-chimiques mesurés ;
  - pour un même paramètre, plusieurs méthodes de mesure sont parfois disponibles ;
  - caractérisation *in-situ* correspondant au milieu *in-vitro ;*
- la mise au point ou l'adaptation de tests toxicologiques et écotoxicologiques utilisant des expositions plus réalistes (outre des essais d'exposition aiguë, exploration d'essais d'exposition chronique, adaptation des concentrations testées, développement d'études en mésocosmes aquatiques et terrestres) ;
- des tentatives d'harmonisation et de normalisation dans le domaine de la caractérisation physicochimique et des tests toxicologiques et écotoxicologiques ;
- des publications plus nombreuses en écotoxicologie ;
- une meilleure documentation des conditions d'exposition dans les publications scientifiques ;
- des travaux de normalisation en cours de la mesure de l'exposition.

Des évolutions en matière de gestion et maîtrise des risques

L'obligation prescrite par la loi de déclaration des substances à l'état nanoparticulaire a été mise en place en France depuis le 1er janvier 2013. Cette démarche est suivie (selon des modalités spécifiques) dans d'autres pays tels que la Belgique[3], l'Italie et le Danemark et suscite l'intérêt d'autres pays comme l'Allemagne ou le Royaume-Uni. Elle a pour objectif de mieux connaitre les nanomatériaux diffusés sur le marché national, leurs volumes et leurs usages et de disposer d'une traçabilité des filières d'utilisation. Les éléments de la déclaration exigés pour définir l'identité des nanomatériaux (caractérisation physico-chimique) devront certainement évoluer, compte-tenu des modifications prévisibles des méthodes de caractérisation. La mise en œuvre de l'obligation de déclaration permet néanmoins, dans un premier temps, de contribuer à fournir une vision de la production et de l'importation des nanomatériaux sur le territoire français, dans l'objectif d'obtenir une meilleure connaissance de l'exposition potentielle des publics et de l'environnement à ces substances.
Des publications concernant les moyens de prévention associés à l'exposition professionnelle aux nanomatériaux ainsi que des guides de bonnes pratiques au travail ont été diffusés, dès 2008.
Enfin, des outils d'évaluation et / ou de gestion graduée des risques, comme par exemple le *control banding*[4],(Anses 2010) ont été élaborés.

Des évolutions en matière de débats entre parties prenantes

La tenue de débats, dont le Nanoforum[5] (2007-2009) et le débat public national (2009-2010), doit, enfin, également être mentionnée comme une ouverture à la mise en discussion des nanomatériaux manufacturés.

La réitération du constat de lacunes dans le domaine des connaissances des risques liés aux nanomatériaux

En dépit des avancées indiquées ci-dessus, il n'en demeure pas moins que les connaissances concernant la toxicité, l'écotoxicité et l'exposition aux nanomatériaux restent parcellaires et qu'il est

[3] projet d'arrêté royal relatif à la mise sur le marché des substances manufacturées à l'état nanoparticulaire (novembre 2013)
[4] http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/AP2008sa0407Ra.pdf
[5] Nanoformum, organisé par le Conservatoire des Arts et métiers (Cnam) : http://securite-sanitaire.cnam.fr/nanoforum/

encore très difficile d'évaluer le risque sanitaire lié à l'utilisation de tel ou tel nanomatériau dans tel ou tel produit de la vie courante.

Les incertitudes persistantes touchent tout à la fois :

- les propriétés physico-chimiques des nanomatériaux manufacturés étudiés et leurs éventuelles modifications en fonction de l'environnement ;
- les méthodes et techniques disponibles ou non pour caractériser ces propriétés (physico-chimiques et (éco)toxicologiques) ; il n'existe ainsi toujours pas de protocoles de référence malgré les tentatives portées par plusieurs programmes de recherche nationaux et internationaux ;
- la connaissance de l'exposition des populations et de leur environnement aux nanomatériaux manufacturés ;
- les effets biologiques et (éco)toxicologiques des nanomatériaux manufacturés étudiés.

■ Recommandations du CES

Le CES, considérant les éléments exposés ci-dessus et les recommandations du groupe de travail exposées dans son rapport d'expertise, formule les recommandations suivantes.

<u>En matière de recherche, le CES recommande :</u>

- le rapprochement entre spécialistes de la pollution atmosphérique et des nanomatériaux manufacturés, dans l'objectif de partager définitions et méthodes de mesures ou de caractérisations ;
- que les organismes scientifiques publics et les industriels du secteur continuent à développer des concepts innovants et des méthodes efficientes (échantillonnage et caractérisation) pour améliorer l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux manufacturés. Il est nécessaire d'obtenir une description fidèle de l'exposition aux nanomatériaux des travailleurs, des consommateurs, mais également de la population en général et de l'environnement ;
- la poursuite de l'effort d'harmonisation dans les protocoles d'analyse, en premier lieu pour systématiser la caractérisation fine (paramètres physico-chimiques) des nanomatériaux dont on veut étudier les effets, et en second lieu pour caractériser les nanomatériaux *in situ*, afin de pouvoir comparer entre elles des études (éco) toxicologiques sur ces nanomatériaux. Il apparaît donc essentiel que les organismes scientifiques tels que les instituts nationaux de métrologie et les commissions de normalisation orientent leurs efforts afin d'améliorer la traçabilité métrologique des caractérisations physico-chimiques des nanomatériaux. Ceci peut être effectué au travers, notamment, du développement de nouveaux matériaux de référence à l'échelle nanométrique, certifiés ou non, et de la mise en place de procédures normalisées validées et consensuelles assurant une estimation fiable des incertitudes de mesures ;
- la poursuite des efforts de recherche en toxicologie, pour adapter les modèles actuels et / ou développer puis valider de nouveaux modèles, tests ou méthodes pour évaluer la toxicité des nanomatériaux (modèles cellulaires plus représentatifs des organes cibles, développement de nouveaux tests de toxicité, de nouvelles méthodes pour mimer l'exposition, de systèmes haut débit pour augmenter la rapidité d'investigation, *etc.*) en travaillant avec des doses maitrisées et réalistes afin d'essayer d'établir une stratégie globale d'évaluation de la toxicité des nanomatériaux. La mise à disposition de nanomatériaux pouvant être utilisés en tant que contrôles positifs et de témoins négatifs apparaît nécessaire pour permettre la validation de ces différents modèles, tests ou méthodes ;

- la nécessité de consolider les connaissances issues des études spécifiques concernant l'affinité des protéines pour les nanomatériaux (la *corona*) afin d'en déterminer une « signature » ;
- la poursuite des efforts pour permettre de renseigner chaque étape du cycle de vie, en particulier avec le développement des travaux en mésocosmes.

<u>En matière d'évaluation des risques :</u>

Etant donné le nombre considérable de nanomatériaux, une évaluation de risque au cas par cas apparaît difficile à appliquer. Une telle analyse systématique n'est pas envisageable pour la prise en charge à court ou moyen terme de la situation actuelle, compte tenu des délais qu'elle impliquerait et de l'utilisation extensive d'animaux de laboratoires qu'elle supposerait.
Afin de réduire le nombre de cas, il est souhaitable de constituer des catégories de nanomatériaux, même si leur pertinence au regard des données actuellement disponibles pour l'évaluation des risques fait encore débat.

Le CES souligne ainsi la nécessité de poursuivre des travaux dans le but de :

- parvenir à rassembler les nanomatériaux par famille en fonction de leurs effets .Ces efforts, au-delà du secteur industriel porteur de cette approche, doivent continuer à être entrepris dans ce sens, en particulier par les acteurs publics de la recherche ;
- développer et évaluer la pertinence de nouvelles approches alternatives permettant une évaluation des risques (*safer by design*, *QNAR*, arbre décisionnel en fonction des étapes du cycle de vie, *etc.*).

<u>En matière de réglementation, le CES préconise :</u>

- la mise à disposition des informations recueillies dans le cadre de la déclaration obligatoire qui ne relèvent pas du secret industriel et commercial ou du secret défense, conformément à l'article L. 521-7 du Code de l'environnement ;
- de caractériser l'apport des données issues de la déclaration obligatoire en matière de connaissance des expositions et de traçabilité des nanomatériaux et, le cas échéant, de faire évoluer les textes réglementaires afin d'améliorer l'efficacité du dispositif ;
- concernant la mise en place de procédures de déclarations similaires dans différents pays, d'harmoniser les outils et la méthode de recueil des informations, afin de pouvoir recueillir des informations dans une éventuelle base commune accessible à tous ;
- d'abaisser les seuils de déclenchement pour l'enregistrement des nanomatériaux dans le règlement REACh. En effet, en l'état, le règlement REACh n'est que très partiellement applicable aux nanomatériaux, notamment en raison des seuils de déclenchement élevés en quantité produite prévus par la procédure. Ceci n'exclut pas qu'une autre forme de réglementation puisse être mise en œuvre pour tenir compte de la spécificité des nanomatériaux ;
- que des fiches de données de sécurité spécifiques aux nanomatériaux soient élaborées et accompagnent les substances concernées tout au long du cycle de vie des produits ;
- la mise en place d'une réflexion sur la pertinence d'un étiquetage des produits contenant des nanomatériaux (forme, information associée, *etc.*) ;

<u>En matière de dialogue public, le CES recommande que :</u>

- dans le processus de gouvernance des risques des nanomatériaux, la transparence et une participation accrue des publics concernés (associations de citoyens, partenaires sociaux, professionnels de santé, *etc.*), en particulier sur les suggestions formulées ci-dessus, devraient être poursuivies.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail reprend les conclusions et recommandations formulées par le CES « Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements » ci-dessus. Par ailleurs, prenant particulièrement en compte l'ensemble des travaux portés par l'Agence sur la thématique des nanomatériaux et détaillés en introduction du présent avis (état de l'art et évaluation des risques liés aux nanotubes de carbone, action conjointe européenne Nanogenotox, avis sur la modification des annexes du règlement REACh, …), elle les complète ci-après.

Depuis la fin des années 90, les nanomatériaux manufacturés ne relèvent plus seulement du domaine de la recherche et du laboratoire mais font l'objet de nombreuses applications industrielles. Ils entrent désormais dans la composition d'une grande variété de produits de la vie courante (produits cosmétiques, produits alimentaires, produits de construction, textiles, produits de santé, articles de sports et de loisirs, *etc.*). Cette disponibilité sur le marché s'accompagne de questionnements quant à l'état des connaissances concernant l'évaluation des risques associés à ces substances, tant pour la population générale que professionnelle ou encore pour l'environnement.

Les travaux de recherche publiés à ce jour mettent en évidence le fait que chaque nanomatériau présente des caractéristiques physico-chimiques particulières pouvant dépendre de son environnement. De fait, leur toxicité et écotoxicité varient, non seulement selon les familles de nanomatériaux, mais au sein même de ces familles, ainsi qu'au cours de leur cycle de vie en fonction de leur environnement. Les travaux de recherche ne peuvent, à ce jour, toujours pas s'appuyer sur une définition réglementaire univoque et intersectorielle des nanomatériaux.

Dans le même temps, on note un progrès des connaissances portant sur une meilleure caractérisation physico-chimique des nanomatériaux, sur l'adaptation et l'harmonisation de certains tests (éco)toxicologiques, *etc.* En matière de caractérisation des dangers, depuis le dernier état des connaissances publié par l'Agence en 2010, différentes publications scientifiques ont observé, pour certains nanomatériaux, des effets sur certains organismes vivants. Ces effets mis en évidence sur des modèles expérimentaux concernent :

- la persistance de nanomatériaux dans des organismes vivants animaux ou des végétaux ;
- des retards de croissance, des anomalies ou malformations dans le développement ou la reproduction chez des espèces modèles des compartiments environnementaux ;
- le passage de certaines barrières physiologiques (hémato-placentaire, testiculaire, intestinale, cutanée, alvéolo-capillaire) ;
- des effets génotoxiques et de cancérogenèse de certains nanomatériaux ;
- des effets sur le système nerveux central chez l'animal ;
- des phénomènes d'immunosuppression ;
- des réactions d'hypersensibilité et d'allergie.

Les interrogations associées à la diffusion des nanomatériaux manufacturés se nourrissent également des doutes sur la suffisance et la pertinence de l'encadrement réglementaire en vigueur.

Certaines réglementations sectorielles ont adopté des définitions non harmonisées des nanomatériaux (cosmétiques, nouveaux aliments, biocides). Cependant, elles peinent toutes à ce jour à prendre en compte les enjeux spécifiques d'identité et de caractérisation physicochimique et (éco)toxicologique des nanomatériaux. Concernant la réglementation REACh, les tonnages associés à la mécanique d'enregistrement des substances chimiques sont de plus peu adaptés à la problématique des nanomatériaux.
L'entrée en vigueur, conformément aux articles L. 523-1 à L. 523-8 du Code de l'environnement (loi Grenelle II du 12 juillet 2010), de la déclaration obligatoire des substances à l'état

nanoparticulaire a permis de dresser un premier état des connaissances de l'identité, des usages et des quantités de nanomatériaux produits, importés et distribués en France[6]. Il souligne la présence de tonnages importants de nanomatériaux présents sur le marché français.

Dans ce contexte, et prenant en compte la mise à jour des connaissances réalisée par le groupe de travail « Nanomatériaux et santé » et le CES « Agents physiques » et les enjeux concernant l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux, l'Anses formule les recommandations ci-après :

Recommandations de recherche

Concernant la connaissance des dangers, l'Agence recommande la mise en œuvre de projets de recherche pluridisciplinaire permettant de développer la connaissance des caractéristiques des nanomatériaux et de leurs dangers, afin notamment de favoriser le développement d'essais de sécurité pertinents pour évaluer les risques sanitaires des produits contenant des nanomatériaux (bonne caractérisation physico-chimique, protocole détaillé et reproductible, participation des sciences humaines et sociales, *etc.*).

Concernant les voies d'exposition, l'Anses souligne que la voie orale, peu étudiée jusqu'à aujourd'hui, devrait faire l'objet d'efforts de recherche spécifiques.
L'Anses considère par ailleurs que, compte-tenu des résultats scientifiques déjà publiés sur les voies d'absorption et de translocation induisant un risque systémique potentiel, l'évaluation biocinétique est indispensable. Une attention particulière devrait être portée sur les organes cibles potentiels riches en cellules du système réticulo-endothélial (macrophages et cellules des organes hématopoïétiques réticulaires qui jouent un grand rôle dans la phagocytose) tels que le foie, la rate, la moelle osseuse, les poumons, *etc*. Enfin, la connaissance du comportement particulier d'un nanomatériau dans un organisme entier permettrait également de réaliser des tests *in vitro* pour la recherche des effets ou des mécanismes d'action des nanomatériaux.

L'Agence considère que ces études de biocinétique doivent être accompagnées de travaux de recherche dans le domaine de la caractérisation physico-chimique intrinsèque des nanomateriaux mais aussi dans leur environnement de test (milieu physiologique, naturels, organe, *etc.*).

Concernant les expositions à de faibles doses, l'Anses appelle à la poursuite du développement de tests toxicologiques réalisés avec de faibles doses, plus particulièrement dans le cas d'études d'exposition chronique.

Concernant les effets sur le développement du système nerveux, compte tenu des résultats de la revue des effets neurotoxiques sur le développement ainsi que des passages de barrières physiologiques, l'Anses souligne la nécessité de réaliser des études approfondies sur le potentiel toxique pour le développement du système nerveux et sur le franchissement des barrières biologiques.

Concernant les effets écotoxicologiques, et bien que le nombre de publications d'études écotoxicologiques augmente, l'Agence recommande la poursuite d'efforts de recherche notamment sur le transfert des nanomatériaux dans les différents maillons de la chaîne alimentaire et sur le recyclage des produits en fin de vie et des déchets.

Ces recommandations de recherche sont à prendre en compte en particulier dans le cadre du plan national de recherche « environnement-santé-travail » (PNR-EST).

Au-delà, dans un contexte de connaissances lacunaires, l'Anses déplore toujours la part toujours faible de publications relatives aux effets sanitaires des nanomatériaux (inférieure à 8 %), au

[6] http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_public_format_final_20131125.pdf.

regard du grand nombre de publications sur des travaux relatifs à leurs intérêts technologiques. Aussi, l'Agence appelle à la mise en place de mécanismes d'incitations financières similaires à ceux mis en œuvre pour d'autres thématiques (champs électromagnétiques par exemple) afin de combler ces lacunes.

Recommandations sur l'exposition des travailleurs aux nanomatériaux manufacturés ou aux produits en contenant

L'Anses rappelle et réitère les recommandations formulées précédemment (Afsset, 2008), en particulier :

- déclarer les nanomatériaux manufacturés comme « niveau de danger inconnu » et les manipuler avec la même prudence que les matières dangereuses, c'est-à-dire appliquer les procédures de sécurité sanitaire qui sont utilisées pour diminuer l'exposition aux matières dangereuses. Dans ce contexte, l'Agence demande que la mise en œuvre en milieu de travail de nanomatériaux soit subordonnée à la réalisation d'évaluations de risques prenant spécifiquement en compte les enjeux sanitaires liés à ces nanomatériaux ;
- utiliser des principes de « nano-sécurité » : principe STOP (Substitution, Technologie, Organisation, Protection), signalisation des risques « nano-objets », archivage et traçabilité, évaluation de l'exposition des expositions de travail, mesurage d'ambiance, suivi médical et formation.

L'Anses recommande par ailleurs d'engager sans attendre des études de faisabilité de classification réglementaire de familles de nanomatériaux manufacturés pour lesquelles il existe suffisamment de données sur les propriétés toxicologiques, par exemple dans le cadre du règlement européen n° 1272/2008 dit « CLP[7] ».

Le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a ainsi classé, en 2006, le dioxyde de titane dans le groupe des substances « cancérogènes possible chez l'homme » (2B), sans précision sur la nature du dioxyde de titane considéré ni sur sa taille, incluant de fait la taille nanométrique.
L'état de l'art bibliographique publié par l'Agence en novembre 2012 sur la toxicité des nanotubes de carbone a mis en évidence un certain nombre d'effets délétères pour la santé humaine liés à l'exposition à ces objets. Les nanotubes de carbone devraient ainsi, en toute première priorité, faire l'objet d'une demande de classement dans le cadre du règlement CLP. D'autres nanomatériaux tels que l'argent, le dioxyde de titane, le dioxyde de silice, l'oxyde de zinc, l'oxyde de cérium, l'oxyde d'aluminium, l'or, *etc.* sont eux aussi suffisamment documentés pour envisager une classification.

Enfin, l'Agence rappelle la publication d'outils qualitatifs d'évaluation des risques dans l'objectif d'orienter la maitrise des risques professionnels (publié par Anses en 2010).

Recommandations concernant l'exposition aux produits contenant des nanomatériaux manufacturés

S'agissant de la population générale, l'Agence appelle au renforcement de la traçabilité des produits de consommation contenant des nanomatériaux, en vue de mieux caractériser les expositions des personnes ; cette traçabilité ne peut être atteinte par la seule mécanique de déclaration mise en œuvre au niveau national.

L'Agence rappelle que la mise sur le marché des produits susceptibles de libérer des nanomatériaux toxiques pour l'environnement au cours de leur usage normal ou en fin de vie doit être limitée ou encadrée à travers des analyses de cycles de vie.

[7] *Classification, Labelling and Packaging* - Classification, étiquetage et emballage des substances et des mélanges.

Concernant les nano-produits, dès lors que des dangers sont identifiés pour la santé humaine ou pour l'environnement, l'Agence recommande de peser l'utilité, pour le consommateur ou pour la collectivité, et d'envisager les conditions appropriées de la mise sur le marché de tels produits contenant des nanomatériaux.

Par ailleurs, l'Anses rappelle son avis relatif à la modification des annexes de REACh en vue de la prise en compte des nanoparticules, publié en avril 2014. Cet avis porte sur un projet de texte réglementaire, soumis à consultation publique par la Commission européenne et sur son site internet[8].

Enfin, l'Agence souligne l'existence d'outils qualitatifs d'évaluation des risques pragmatiques développés dans l'objectif d'orienter la maitrise des risques pour la population générale (en cours de développement) et professionnelle (publié en 2010).

Marc Mortureux

[8] http://ec.europa.eu/environment/consultations/nanomaterials_2013_en.htm.

Évaluation des risques liés aux nanomatériaux

Enjeux et mise à jour des connaissances

Autosaisine n° 2012-SA-0273

RAPPORT
d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé
« Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements »

Groupe de travail
« Nanomatériaux et santé – alimentation, environnement, travail »

Avril 2014

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,
27-31 av. du Général Leclerc, 94701 Maisons-Alfort Cedex
Téléphone : + 33 (0)1 49 77 13 50 - Télécopie : + 33 (0)1 49 77 26 26 - www.anses.fr

Mots clés

Nanomatériaux, évaluation des risques, exposition, danger, éthique, société, réglementation, recherche.

Présentation des intervenants

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

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Éric GAFFET – Directeur de l'Institut Jean Lamour, Directeur de recherche à l'UMR 7198 Centre national de la recherche scientifique (CNRS), Université de Lorraine – Physico-chimie, Caractérisation

Vice-président

M. Fabrice NESSLANY – Chef du service de toxicologie à l'Institut Pasteur de Lille (IPL) – Toxicologie, génotoxicité

Membres

M. Jean-Yves BOTTERO – Directeur de recherche au Centre de Recherche et d'Enseignement de Géosciences de l'Environnement (CEREGE) – Écotoxicologue

M. Patrick CHASKIEL – Enseignant-chercheur à l'Université Paul Sabatier-Toulouse III – Économie, Sciences de la communication

M. Fernand DORIDOT – Enseignant-chercheur à l'Institut Catholique d'Arts et Métiers (ICAM) de Lille – Histoire et philosophie des sciences, gouvernance des technologies

Mme Valérie FESSARD – Chef d'unité Toxicologie des Contaminants à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) – Toxicologie *in vivo*

M. Emmanuel FLAHAUT – Directeur de recherche au Centre national de la recherche scientifique (CNRS) – Physico-chimie, Écotoxicologie

Mme Stéphanie LACOUR – Chargée de recherche au Centre national de la recherche scientifique (CNRS) – Réglementation et régulation des nouvelles technologies

M. Stéphane MALARD – Conseiller médical en toxicologie professionnelle à l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) – Médecine du travail

M. Charles MOTZKUS – Chef de projet au Laboratoire National de métrologie et d'Essais (LNE) – Métrologie, Physico-chimie

Mme Catherine MOUNEYRAC – Professeur, Directrice de l'Institut de Biologie et d'Ecologie Appliquée de l'Université catholique de l'ouest (UCO) – Écotoxicologie.

Mme Myriam RICAUD – Expert à l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) – Prévention des risques chimiques, nanotechnologies

M. Didier ROUXEL – Enseignant-chercheur à l'Université de Lorraine – Physico-chimie, Surfaces et interfaces

M. Alan SANH – Évaluateur à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) – Toxicologie

Mme Anne VAN DER MEEREN – Chercheur (CEA Arpajon) – Toxicologie.

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE

Les travaux objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le Comité d'experts spécialisé (CES) « Agents Physiques, nouvelles technologies et grands aménagements ».

Présidente

Martine HOURS – Médecin épidémiologiste, Directeur de recherche à l'Institut français des sciences et technologies des transports, de l'aménagement et des réseaux (Ifsttar).

Membres

Francine BÉHAR-COHEN – Ophtalmologiste praticienne, Directeur de recherche à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Jean-Marc BERTHO – Chercheur / Expert en radiobiologie au laboratoire de radiotoxicologie expérimentale de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN).

Jean-Pierre CÉSARINI – Retraité (Directeur du laboratoire de recherche sur les tumeurs de la peau humaine, fondation A. de Rothschild et Inserm).

Frédéric COUTURIER – Ingénieur, responsable du département « Études » à l'Agence nationale des fréquences (ANFR).

Jean-François DORÉ – Directeur de recherche émérite à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Pierre DUCIMETIÈRE – Directeur de recherche honoraire à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Aïcha EL KHATIB – Chargée de mission à l'Assistance publique des Hôpitaux de Paris - Hôpital Avicenne.

Nicolas FELTIN – Responsable de mission au Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE).

Emmanuel FLAHAUT – Directeur de recherche au Centre national de la recherche scientifique (CNRS).

Eric GAFFET – Directeur de l'Institut Jean Lamour, UMR 7198 CNRS – Université de Lorraine

Murielle LAFAYE – Ingénieur, coordinatrice applications au Centre national d'études spatiales (Cnes).

Philippe LEPOUTRE – Ingénieur acousticien, responsable du pôle technique de l'Autorité de contrôle des nuisances sonores aéroportuaires (Acnusa).

Christophe MARTINSONS – Docteur en physique, chef de pôle au Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB).

Catherine MOUNEYRAC – Directrice de l'Institut de biologie et d'écologie appliquée et Professeur en écotoxicologie aquatique à l'Université catholique de l'ouest (UCO).

Alain MUZET – Retraité Centre national de la recherche scientifique (CNRS), médecin, spécialiste du sommeil et de la vigilance.

Yves SICARD – Maître de conférences à l'Université Joseph Fourier, conseiller scientifique au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA).

Alain SOYEZ – Responsable de laboratoires, Ingénieur conseil, Caisse d'assurance retraite et de santé au travail Nord-Picardie.

Esko TOPPILA – Professeur, Directeur de recherche à l'Institut finlandais de santé au travail.

Catherine YARDIN – Professeur, Chef de service, médecin biologiste à l'Hôpital Dupuytren, CHU de Limoges.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Nathalie THIERIET – Chef de projet scientifique – Anses

Contribution scientifique

Anthony CADÈNE – Chef de projet scientifique - Anses
Olivier MERCKEL – Chef d'unité - Anses
Benoit VERGRIETTE – Chef d'unité - Anses

Secrétariat administratif

Sophia SADDOKI – Anses

AUDITION DE PERSONNALITES EXTERIEURES

Inserm – le 12 septembre 2012

M. Claude LAMBRÉ – Directeur de recherche honoraire

Université de Paris Dauphine – le 13 mai 2013

Mme Claire AUPLAT – Directeur de recherche

SOMMAIRE

Présentation des intervenants 3
Sigles et abréviations 8
Liste des tableaux 10
Liste des figures 10

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine 11
1.1 Contexte 11
1.2 Objet de l'expertise 12
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation 12

2 Introduction 13

3 Environnement socio-économique et réglementaire 16
3.1 Usages et état du marché des nanomatériaux manufacturés 16
3.1.1 Nanomatériaux : usages et utilités revendiqués 16
3.1.2 État des lieux du marché français 17
3.1.3 Situation du marché international 20
3.2 Éthique et société civile 22
3.2.1 État des lieux en matière de questions éthiques associées aux nanomatériaux manufacturés 22
3.2.2 Identification des points d'accords et de désaccords 25
3.3 Réglementation applicable aux nanomatériaux manufacturés 28
3.3.1 Un « durcissement » progressif du cadre normatif spécifique aux nanomatériaux 28
3.3.2 Une construction normative en pointillés 29
3.3.3 REACh et les nanomatériaux 30

4 État des lieux des connaissances scientifiques sur les risques liés aux nanomatériaux 32
4.1 Évaluation de l'exposition 32
4.2 Identification et caractérisation du danger des nanomatériaux 34
4.2.1 Caractérisation physico-chimique 35
4.2.2 Évaluation de la toxicité des nanomatériaux 39
4.2.3 Ecotoxicité 47

5 Méthodes d'évaluation des risques 49
5.1 Limites des méthodes classiques d'évaluation des risques sanitaires et environnementaux 49
5.2 Méthodes alternatives d'évaluation des risques sanitaires pour les nanomatériaux 50

6 Réduction de l'exposition aux nanomatériaux 53

7 Axes de progrès pour une évaluation des risques sanitaires et environnementaux liés aux nanomatériaux manufacturés 55

7.1 Analyse des incertitudes 55
7.2 Perspectives pour les recherches en SHS sur la question des risques sanitaires liés aux nanomatériaux 57
7.3 Évaluation de l'exposition et cycle de vie 58
7.3.1 Évaluation de l'exposition par la biométrologie 58
7.3.2 Cycle de vie 58
7.4 Identification du danger 60
7.4.1 Caractérisation des nanomatériaux 60
7.4.2 Toxicologie 62
7.4.3 Écotoxicologie 63

8 Conclusions du groupe de travail et perspectives de recherche 67
8.1 Les conclusions du groupe de travail 67
8.2 Les recommandations du groupe de travail 70

9 Bibliographie 73

ANNEXES 85
Annexe 1 : Lettre de saisine 86
Annexe 2 : Revue des définitions des nanomatériaux existantes 89
Annexe 3 : Enquête DGCIS 98
Annexe 4 : Questions éthiques des nanotechnologies et nanomatériaux 100
Annexe 5 : Réglementation 113
Annexe 6 : Toxicité 121
Annexe 7: *Safety by design / by process* 123
Annexe 8 : Revue comparative des méthodes existantes d'évaluation des risques adaptées aux nanomatériaux ou nano-produits 126
Annexe 9 : Évaluation de l'exposition 158
Annexe 10 : Surveillance médicale des travailleurs 162
Annexe 11 : Proposition française pour le projet européen NANoREG 163
Annexe 12 : Liste de plateformes d'analyses dédiées aux nanomatériaux développées actuellement en France 173
Annexe 13 : Revue des normes ISO publiées sous la responsabilité directe du ISO/TC 229 (mars2014) 174
Annexe 14 : Revue des publications disponibles de l'OCDE (mars 2014) 177
Annexe 15 : Nanogenotox – revue des rapports 180

Sigles et abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFM : *Atomic Force Microscopy* - Microscopie à force atomique

Afnor : Association française de normalisation

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé devenue l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Afsset : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

Anec : *European Association for the Co-ordination of Consumer Representation in Standardisation AISBL* - Association européenne pour la coordination de la représentation des consommateurs auprès de la normalisation

APS : Spectromètre de mesure de la taille aérodynamiques de particules (*Aerodynamic Particle Sizer)* -

Avicenn : Association de veille et d'information civique sur les enjeux des nanosciences et des nanotechnologies

BET : *Brünauer, Emmett and Teller gas adsorption* - Méthode Brunauer, Emmett and Teller

Beuc : Bureau européen des unions de consommateurs

BMBF : *Bundesministerium für Bildung und Forschung* - Ministère fédéral allemand de l'éducation et de la recherche

BUND : *Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland* - Amis de la terre Allemagne

BTP : Bâtiment et travaux publics

CCNE : Comité consultatif national d'éthique

CEN : Comité européen de normalisation

CES : Comité d'experts spécialisé

CIEL : *Center for International Environmental Law* - Centre pour le développement du droit international de l'environnement

Cnam : Conservatoire national des arts et métiers

CNDP : Commission nationale du débat public

CNRS : Centre national de la recherche scientifique

Comets : Comité d'éthique du CNRS

COV : Composés organiques volatils

DGCIS : Direction générale de la compétitivité, de l'industrie et des services

DLS : *Dynamic Light Scattering* - Diffusion dynamique de la lumière

DTA : *Differential Thermal Analysis* - Analyse thermodifférentielle

Efsa : *European Food Safety Authority* - Autorité européenne de sécurité des aliments

ELPI : *Electrical Low-Pressure Impactor* - Impacteur électrique à basse pression

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

FDS : Fiches de données de sécurité

FMPS : *Fast Mobility Particle Sizer* - Spectromètre de mesure de la taille des particules à mobilité rapide

FNE : France Nature Environnement

FP7 : *EU's Seventh Framework Programme for Research* - 7ème programme cadre de recherche de l'Union européenne

GC : *Gas Chromatography* - Chromatographie gazeuse

GT : Groupe de travail

HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques

HPLC : *High Performance Liquid Chromatography* - Chromatographie liquide haute performance

ICP-MS : *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry* - Spectrométrie de masse par torche à plasma

Ineris : Institut national de l'environnement industriel et des risques

INRS : Institut national de recherche et de sécurité

InVS : Institut de veille sanitaire

ISO : *International Organization for Standardization* - Organisation internationale de normalisation

NNI : *National Nanotechnology Initiative* - Initiative nationale sur les nanotechnologies (États-Unis)

NR : Nanomatériaux de référence

NRC : Nanomatériaux de référence certifiés

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

OGM : Organisme génétiquement modifié

ONG : Organisation non gouvernementale

PCB : Polychlorobiphényle

PME : Petites et Moyennes Entreprises

QNAR : *Quantitative Nanostructure-Activity Relationship* - Relation quantitative nanostructure-activité

QSAR : *Quantitative structure–activity relationship* - Relation quantitative nanostructure-activité

R&D : Recherche et Développement

Raman : Spectroscopie Raman - *Raman Spectroscopy*

REACh : *Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals* - Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques

RIVM : *Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu* - Institut national pour la santé publique et l'environnement des Pays-Bas

SAXS and u SAXS : *Small Angle X-ray Scattering and ultrafine SAXS* - Diffusion de Rayons X aux petits angles et diffusion ultrafine de Rayons X aux petits angles

SHS : Sciences humaines et sociales

SNC : Système nerveux central

SOP : *Standard operating procedures* - Procédure opérationnelle permanente

SSA : *Specific surface area* - Surface spécifique

STEP : Station d'épuration des eaux usées

STOP : Substitution, Technologie, Organisation, Protection

TEM : *Transmission Electron Microscopy* - Microscopie Electronique à Transmission

TGA : *Thermo gravitometric analysis* - Analyse thermogravimétrique

TOF-SIMS : *Time-of-Flight Secondary Ion Mass Spectrometry* - Spectrométrie de masse d'ions secondaires à temps de vol

UIC : Union des industries chimiques

UV : Ultraviolet

VSSA : *Volume Specific Surface Area* - Surface spécifique en volume

XRD : *X-ray diffraction* - Diffraction des Rayons X

Liste des tableaux

Tableau 1 : Domaines d'applications par type de nanomatériaux 16
Tableau 2 : résultats des 3 enquêtes sur la filière des nanomatériaux en France 18
Tableau 3 : catégories de substances produites et/ou importées en plus grande quantités (plus de 100 tonnes) 19
Tableau 4 : travaux et rapports français sur l'éthique et les nanomatériaux 24
Tableau 5 : autres travaux et rapports canadiens sur l'éthique et les nanomatériaux 25
Tableau 6 : résumé des avantages et inconvénients d'une sélection de méthodes d'évaluation des risques et d'un outil de gestion adaptés aux nanomatériaux 50
Tableau 7 : groupes « cibles » à considérer en fonction du type de processus étudié 127
Tableau 8 : facteurs pris en compte pour les calculs de scores de sévérité et de probabilité d'exposition et étendue « cibles » à considérer en fonction du type de processus étudié. 132
Tableau 9 : catégories d'effets analysés par substance chimique dans le cadre de la méthode *Green Screen*^{TM}. 149
Tableau 10 : résumé des avantages et inconvénients d'une sélection de méthodes d'évaluation des risques et outils d'aide à la gestion adaptés aux nanomatériaux 156

Liste des figures

Figure 1 : Évolution du nombre de publications scientifiques (mot clé : « *nanomaterial* » sur le site internet *PubMed* spécialisé en médecine et sciences du vivant) 13
Figure 2: Financement capital-risque (*venture capital* - VC) pour les « nanos » dans le monde entier, en capital investi et en proportion des investissements 14
Figure 3 : Liste résumée des paramètres physicochimiques et techniques de mesures employés dans Nanogenotox. 38
Figure 4 : Paramètres physico-chimiques influençant l'absorption cellulaire des nanomatériaux 39
Figure 5 : détermination des scores du niveau de risque (RL) en fonction du score de sévérité (en ordonnée) et du score de probabilité (en abscisse) pour Nanotool 2.0. 131
Figure 6 : bandes de danger considérées pour le matériau « parent » basé sur l'attribution des groupes de danger de l'outil e-COSSH Essentials. 134
Figure 7 : schéma de fonctionnement de l'attribution d'une bande de danger au nanomatériau pour l'outil de gestion gradué des risques de l'Anses. 135
Figure 8 : attribution des bandes d'exposition pour l'outil de gestion gradué des risques de l'Anses. 136
Figure 9 : matrice des classes de maîtrise à mettre en place au regard de la combinaison du niveau de danger et du potentiel d'émission pour l'outil de gestion gradué des risques de l'Anses 136
Figure 10 : expression simplifiée des résultats pour NanoRiskCat. 139
Figure 11 : catégorisation de la matrice du produit pour NanoRiskCat. 140
Figure 12 : arbre décisionnel de NanoRiskCat de détermination du potentiel de danger pour l'Homme. 141
Figure 13 : arbre décisionnel de NanoRiskCat de détermination du potentiel de danger pour l'environnement. 143
Figure 14 : positionnement d'une démarche d'analyse multicritères au sein d'un processus de décision. .. 147
Figure 15 : exemple de représentation de classification et de comparaison des dangers de substance chimique pour *Green Screen*^{TM} 149
Figure 16 : recommandations de gestion en fonction des catégories de dangers dans le cadre de *Green Screen*^{TM}. 150
Figure 17 : schéma explicatif du modèle de gestion des risques *Nano Risk Framework* 152
Figure 18 : schéma du cycle-de-vie 153

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Les enjeux sanitaires et environnementaux liés au développement et aux usages des nanomatériaux manufacturés occupent une place importante dans l'espace public comme dans les travaux de l'Anses[1]. Depuis 2006, plusieurs rapports d'expertise publiés par l'Agence ont étudié les risques sanitaires liés aux expositions alimentaires, environnementales et en milieu de travail. Ils soulignent les besoins de connaissances, de veille et de recherche sur les dangers et les expositions à ces matériaux aux propriétés bien souvent spécifiques (Afsset 2006; Afsset 2008; Afsset 2010).

Parallèlement à ces activités d'expertise, l'Agence a contribué aux actions de développement de nouvelles méthodologies d'évaluation des risques, notamment en direction des professionnels, ainsi qu'à la définition de tests de sécurité sanitaires et environnementaux, aussi bien sur la scène nationale qu'internationale (Afnor, ISO, OCDE, Commission européenne, etc.).

Les travaux d'expertise de l'Anses sur les nanomatériaux manufacturés incluent une veille scientifique permanente, l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux, des développements méthodologiques ainsi que la définition d'études visant à connaître l'exposition de populations spécifiques aux nanomatériaux. L'appel à projets de recherche en santé-environnement et santé-travail permet par ailleurs à l'Anses de soutenir des projets de recherche dans le domaine de l'évaluation des risques sanitaires liés aux nanomatériaux.

Pour conduire de manière cohérente ces différents travaux d'expertise, l'Agence a installé, le 9 juillet 2012, un groupe de travail (GT) pérenne « Nanomatériaux et santé – alimentation, environnement, travail » (il a vocation à être renouvelé tous les 3 ans), placé sous l'égide de son comité d'experts spécialisé (CES) « Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements ». Ce groupe de travail a notamment pour mission de :

- réaliser régulièrement un état des connaissances relatives aux risques sanitaires et environnementaux éventuels associés aux nanomatériaux manufacturés pour l'ensemble de leurs usages ;
- mettre en évidence les signaux émergents de dangers et de risques associés aux nanomatériaux manufacturés pour l'ensemble de leurs usages ;
- contribuer à l'instruction des demandes d'expertises adressées à l'Agence ;
- proposer annuellement des recommandations d'orientations de recherche notamment destinées à alimenter l'appel à projet de recherche santé environnement travail de l'Agence.

Par ailleurs, l'Agence a mis en place un comité de dialogue « nanomatériaux et santé », lieu d'échanges, de réflexion et d'information sur les questions scientifiques relatives aux effets potentiels sur la santé des nanomatériaux et à leur évaluation menée par l'Anses. Installé le 21 novembre 2012, il réunit, dans un souci d'équilibre des groupes d'intérêts, des représentants

[1] Au 1er juillet 2010, l'Agence nationale chargée de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a repris les missions de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) et de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset). Elle a également repris les acquis et les valeurs - compétence scientifique, indépendance dans l'évaluation des risques, ouverture de l'expertise - pour les mettre au service d'une lecture plus globale et transversale des questions sanitaires.

d'associations et de syndicats, des fédérations d'industriels et des institutions, ainsi que les experts du groupe de travail pérenne « Nanomatériaux et santé ».

1.2 Objet de l'expertise

Dans un domaine en évolution rapide et constante, la veille scientifique et technique sur les risques éventuels liés à l'exposition aux nanomatériaux manufacturés est essentielle pour conduire et actualiser les travaux d'expertise. À ce titre, le groupe de travail pérenne « Nanomatériaux et santé – alimentation, environnement, travail » a notamment pour objet de produire régulièrement un état des connaissances et des enjeux relatifs aux dangers, aux expositions et aux risques sanitaires et environnementaux associés aux nanomatériaux pour l'ensemble des usages entrant dans le champ des missions de l'Anses. Les travaux du groupe sont menés en bonne coordination avec les CES compétents en matière de produits réglementés aux niveaux européen (REACh, *etc*.) et national, en particulier concernant les caractéristiques physico-chimiques des nanomatériaux, et avec les CES compétents en matière de risques liés à l'alimentation, au milieu aérien, et à l'eau.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a confié au groupe de travail « Nanomatériaux et santé – alimentation, environnement, travail », rattaché au comité d'experts spécialisés « agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements » l'instruction de cette expertise.

Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES tout au long de l'expertise. Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

2 Introduction

Les risques sanitaires liés au développement, à l'utilisation et à la dispersion environnementale des nanomatériaux manufacturés occupent une place importante dans la littérature actuelle consacrée aux risques émergents (World Economic Forum, Marsh *et al.* 2011).

Dans la continuité des travaux antérieurs de l'Agence sur ce sujet, le document présent se propose d'exposer l'état des connaissances scientifiques et des enjeux actuels relatifs aux dangers, aux expositions et aux risques sanitaires et environnementaux associés aux nanomatériaux manufacturés, ainsi que les environnements socio-économique et réglementaire.

Ce rapport de synthèse adopte un format volontairement concis. Il est complété par des annexes qui documentent les principaux points abordés. Il s'appuie essentiellement sur la littérature académique disponible, même si d'autres types de travaux ont ponctuellement été pris en compte, avec les réserves, vis-à-vis de la qualité de l'information que cela implique (prise en compte de la littérature grise : articles scientifiques issus de journaux sans comité de lecture, rapports d'associations, textes publiés sur internet, etc.). Compte tenu du nombre croissant des publications sur les nanomatériaux recensées dans les bases bibliographiques spécialisées en médecine et sciences du vivant et de la diversité des publications scientifiques traitant du thème des nanomatériaux (*cf.* Figure 1), les experts du groupe de travail ont sélectionné les sources d'informations scientifiques qui sont apparues, selon eux, les plus représentatives et pertinentes pour réaliser ce travail de synthèse.

Le groupe de travail s'est plus spécifiquement intéressé aux nanomatériaux manufacturés intentionnellement, et non à l'ensemble des nanomatériaux présents naturellement dans l'atmosphère ou produits de manière non intentionnelle. Dans la suite du document, le terme abrégé « nanomatériau » sera la plupart du temps utilisé en lieu et place de « nanomatériau manufacturé ».

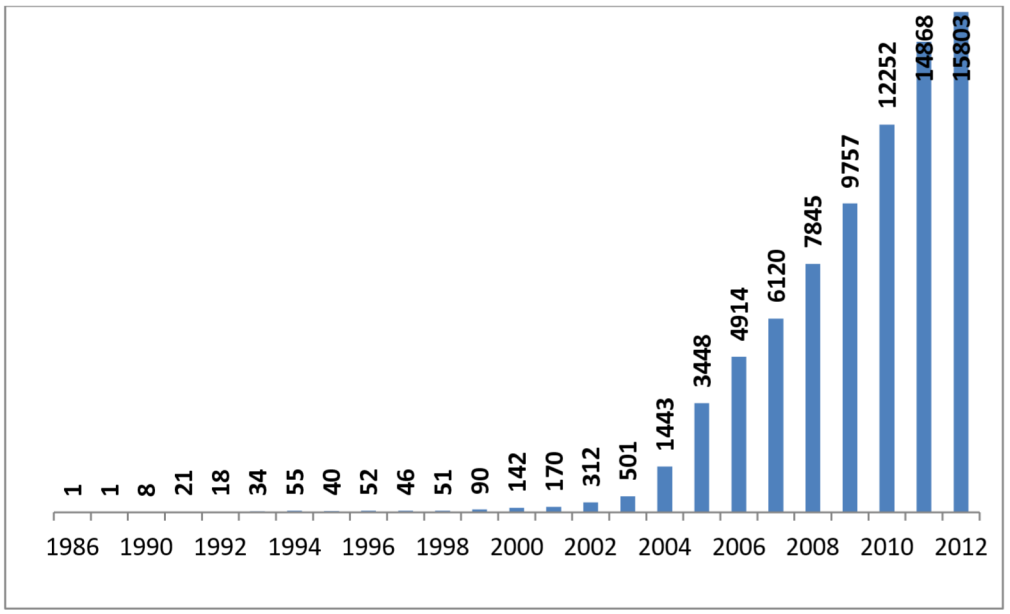
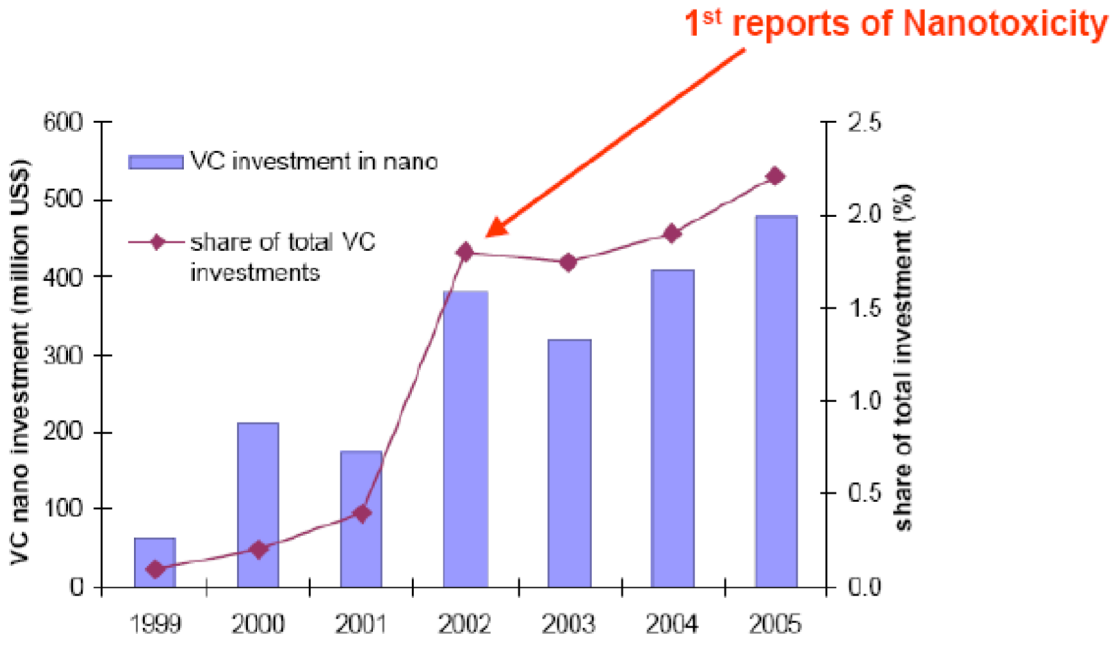


Figure 1 : Évolution du nombre de publications scientifiques (mot clé : « *nanomaterial* » sur le site internet *PubMed* spécialisé en médecine et sciences du vivant)

La définition du terme « nanomatériau » pose, en elle-même, de nombreuses questions et suscite des controverses. Les définitions proposées font encore l'objet de nombreuses discussions

scientifiques, réglementaires, institutionnelles ainsi qu'au sein de la société civile et ne sont, selon le groupe de travail, pas totalement satisfaisantes en l'état. Aucune définition actuelle ne prend en compte certains paramètres importants comme la solubilisation (amener une substance à l'état de solution ou de suspension colloïdale) ou la taille moyenne des agglomérats et agrégats). La connaissance de ces paramètres participe pourtant à la compréhension des mécanismes d'action sur le vivant des nanomatériaux manufacturés. Le groupe de travail a choisi de ne pas privilégier une définition particulière des nanomatériaux parmi l'ensemble de celles déjà publiées qui sont fournies en annexe 2.

Aux nanomatériaux manufacturés et aux risques qui leur sont associés répondent des enjeux économiques et politiques au niveau international, comme l'ont souligné à deux reprises les rapports du Forum économique mondial de Davos (World Economic Forum 2009; World Economic Forum, Marsh *et al.* 2011)[2]. Pour exemple, la figure 2 illustre l'impact de la prise de conscience des risques sanitaires et environnementaux éventuels sur les investissements dans le domaine « nano » par les sociétés de capital-risque.



Source : Hullmand *et al.(Hullmann 2006)*

Figure 2: Financement capital-risque (*venture capital* - VC) pour les « nanos » dans le monde entier, en capital investi et en proportion des investissements

Pour qu'un risque lié à l'utilisation d'un objet (produit) puisse être évalué, il est nécessaire d'une part de caractériser le danger intrinsèque – c'est-à-dire la toxicité et l'écotoxicité de l'objet (produit) – et d'autre part de connaître l'exposition humaine et environnementale à cet objet (produit).

Compte tenu du très grand nombre de nanomatériaux présentant des propriétés différentes non seulement de celles des matériaux à l'échelle macroscopique mais encore d'un nanomatériau à l'autre, et de l'extrême variabilité des applications envisagées ou déjà mises en œuvre pour ces

[2] Extrait du rapport W*orld Economic, Marsh et al. 2011* : « *A final outlier is threats from new technologies – unintended consequences for human, animal or plant life from the release of agents into the biosphere created by genetic engineering, synthetic biology or nanotechnology. Stakeholders rated this threat as of low impact and likelihood. However while experts interviewed concurred that numerous regulatory authorities in this area lower the risk's likelihood, it was being underestimated in terms of impact*. (…) »

différents nanomatériaux, il n'est pas pertinent d'évaluer les risques en considérant « les nanomatériaux » comme une seule et même substance.

En conséquence, l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux manufacturés reste, à l'heure actuelle, principalement de nature qualitative et privilégie une approche au cas par cas. Néanmoins, l'absence de certitude scientifique relative aux risques, loin de paralyser leur évaluation, doit au contraire stimuler la mise en œuvre de procédures innovantes pour cette dernière, qui prennent appui sur les connaissances scientifiques disponibles.

Cette revue de synthèse présente un état des lieux de l'environnement économique et réglementaire des nanomatériaux manufacturés, des principales connaissances scientifiques sur leurs effets sanitaires et des différentes méthodologies d'évaluation des risques disponibles. Elle propose également des axes de progrès pour l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux ainsi que des pistes de réflexion pour la gestion de ces risques. Le groupe de travail a décidé de considérer les sujets ci-après hors du champ de l'expertise :

- l'évaluation des risques liés à l'ensemble des nanomatériaux manufacturés et à leurs usages ;
- les nanomatériaux naturels ou produits non intentionnellement, ainsi que l'ensemble des nanotechnologies ;
- les risques liés aux dispositifs médicaux, médicaments à usage humain et cosmétiques contenant des nanomatériaux ne sont pas étudiés spécifiquement ;
- le calcul de type « balance bénéfices/risques », qui serait, en toute hypothèse, trop peu documenté aujourd'hui.

En outre, la contribution des sciences humaines et sociales (SHS) dans cette revue est d'éclairer certaines des conditions rendant difficile la tenue d'un débat constructif, voire d'un débat tout court[3], sur les « nanomatériaux », en lien avec la complexité du domaine considéré, l'histoire de la thématique des risques environnement-santé et les enjeux socio-industriels qui se profilent. Il ne s'agit donc pas pour les SHS de construire une expertise de l'acceptabilité sociale des nanomatériaux, mais bien au contraire de mettre le développement des nanosciences, nanotechnologies et nanomatériaux à l'épreuve de méthodologies et connaissances robustes issues des recherches menées dans différents champs des sciences humaines et sociales.

[3] De tels débats publics font partie intégrante, depuis le milieu des années 1990, du droit français et européen et sont, dans certains domaines, même obligatoires en application de la Loi Barnier. Le 25 juin 1998, la quatrième Conférence ministérielle « *Environment for Europe* » a ainsi approuvé à Aarhus, au Danemark, la « Convention sur l'accès à l'information, la participation du public au processus décisionnel et l'accès à la justice en matière d'environnement », appelée Convention d'Aarhus, selon laquelle (article premier) « *Afin de contribuer à protéger le droit de chacun, dans les générations présentes et futures, de vivre dans un environnement propre à assurer sa santé et son bien-être, chaque Partie garantit les droits d'accès à l'information sur l'environnement, de participation du public au processus décisionnel et d'accès à la justice en matière d'environnement conformément aux dispositions de la présente Convention* ». La France a ratifié la convention d'Aarhus le 8 juillet 2002. Elle est entrée en vigueur en France le 6 octobre 2002, par le biais de la loi n° 2002-285 du 28 février 2002 autorisant l'approbation de la Convention d'Aarhus et du décret n° 2002-1187 du 12 septembre 2002 portant publication de la Convention d'Aarhus.

3 Environnement socio-économique et réglementaire

3.1 Usages et état du marché des nanomatériaux manufacturés

Le recueil d'informations présenté ci-après est à considérer à la lumière du nombre restreint de sources existantes, offrant des données par ailleurs très hétérogènes.

3.1.1 Nanomatériaux : usages et utilités revendiqués

Les usages et applications des nanomatériaux sont multiples et concernent de nombreux domaines industriels, qu'il est difficile aujourd'hui de déterminer avec précision. Les difficultés d'accès aux sources ainsi que la variabilité des méthodologies utilisées par les inventaires disponibles, publics et privés, rendent en effet la fiabilité des données compliquée à estimer. Parmi les initiatives de la part d'organisations non-gouvernementales (ONG) qui ont tenté de remédier à l'absence d'inventaire officiel des nanoproduits mis sur le marché, il est possible de citer notamment celles du Bureau européen des unions de consommateurs (Beuc) et de l'Association européenne pour la coordination de la représentation des consommateurs pour la normalisation (Anec), initiées en 2010 (Anec and Beuc 2010; Anec and Beuc 2012)

Parmi divers exemples d'applications ou d'usages revendiqués à l'heure actuelle, on peut citer :

- en informatique et électronique : systèmes silicium/nanotubes de carbone pour les processeurs, nano-argent comme agent antibactérien pour les claviers et les souris d'ordinateur ;
- en médecine : transport ciblé de substances actives (vectorisation), imagerie médicale, table d'opération antibactérienne ;
- les cosmétiques et produits d'hygiène : crèmes solaires à filtre anti-ultraviolet, dentifrice contenant des nanoparticules de dioxyde de silicium abrasives, sèche-cheveux ou sparadrap contenant du nano-argent comme agent antibactérien ;
- dans l'alimentation : les nanoparticules de dioxyde de silicium utilisées comme anti-mottant par exemple dans le sel de cuisine, les emballages dits « intelligents » ;
- dans les bâtiments et travaux publics : peintures et lasures, vitres autonettoyantes ;
- dans les sports et loisirs : raquettes de tennis contenant des nanotubes de carbone pour la résistance mécanique, peluches contenant du nano-argent comme agent antibactérien ;
- dans le secteur de la sécurité et de la défense explosifs, revêtements spécifiques d'objets, etc.).

Le Tableau 1 donne une indication des domaines d'application possibles selon la nature des nanomatériaux ainsi que des exemples de produits finis, issus des différents inventaires disponibles.

Tableau 1 : Domaines d'applications par type de nanomatériaux

Nanomatériaux	Domaines d'applications	Exemples de produits finis*
Nano-oxydes	Matériaux composites structuraux – Composants anti-UV – Polissage mécanochimique des substrats dans la microélectronique – Applications photocatalytiques, BTP	Additifs alimentaires, peintures, cosmétiques, encres, pneumatiques
Matériaux nanométalliques	Secteurs antimicrobiens et/ou de la catalyse – Couches conductrices des écrans, les capteurs ou encore les	Pansements, films alimentaires, revêtements (réfrigérateur), plans de travail, vitres ou murs autonettoyant,

	matériaux énergétiques	vêtements, matériaux en contact de denrées alimentaires, emballages alimentaires ingérables
Noirs de carbone	Transports, BTP, imprimerie	Pneumatiques, encres, peintures
Matériaux nanoporeux	Aérogels pour isolation thermique dans les domaines de l'électronique, de l'optique et de la catalyse – Domaine bio-médical pour des applications de type vectorisation ou encore implants	Membranes de filtration de l'eau, peintures, colles, fertilisants,
Nanotubes de carbone	Nanocomposites conducteurs électriques – Matériaux structuraux – nanoélectronique, biomédical	Raquette de tennis, écran souple, pare-chocs, phares, batteries, pneumatiques
Nanomatériaux massifs	Transports, BTP, équipements sportifs	Revêtements durs – Composants structuraux pour l'industrie aéronautique, l'automobile, les conduites pour les industries pétrolières et gazières, le domaine sportif ou encore le secteur anticorrosion
Dendrimères	Domaine médical – Domaine cosmétique	administration de médicaments, détection rapide
Quantum dots	Applications optoélectroniques (écrans)	Cellules photovoltaïques, encres et peintures pour applications de type marquage anti-contrefaçon
Fullerènes	Secteurs du sport (nanocomposites) et des cosmétiques	Mascaras, crèmes de beauté, balles de golf
Nanofils	Électronique, opto-électronique, photo-voltaïque	Applications dans les couches conductrices des écrans ou encore les cellules solaires ainsi que les dispositifs électroniques

*Cette liste de produits finis est issue de l'inventaire non-exhaustif effectué par l'Anses pour son rapport publié en 2010 (Afsset 2010) sur les nanomatériaux ainsi que du projet d'inventaire publié par le gouvernement belge en 2013 (FPS 2013).

Dans le domaine de l'agroalimentaire, une étude récente réalisée par l'Institut national pour la santé publique et l'environnement des Pays-Bas (collaboration RIVM, Rikilt et Philips), confirme une large utilisation de nanoparticules de silice (SiO_2) comme additifs dans les produits alimentaires pour des applications de type anti-mottant, antiagglomérant ou encore comme modificateur de viscosité (sauces, assaisonnement, poudres alimentaires, etc.) (Dekkers, Krystek *et al.* 2011). Plus récemment, la présence de nanoparticules manufacturées de dioxyde de titane (TiO_2) dans des produits alimentaires très variés a été détectée (Weir, Westerhoff *et al.* 2012).

3.1.2 État des lieux du marché français

Depuis 2007, diverses enquêtes ont été effectuées en France afin de réaliser une cartographie des acteurs concernés par les nanomatériaux (producteurs, intégrateurs, chercheurs, utilisateurs), afin de renseigner les expositions professionnelles, de riverains ou celles de la population générale (Tableau 2).

Tableau 2 : résultats des 3 enquêtes sur la filière des nanomatériaux en France

Source	Année	Critères de sélection	Établissements concernés	Nombre total de contacts	Nombre total de réponses	Nombre d'acteurs « nano »	Acteurs concernés
Afsset (Afsset 2008)	2008	adhésion sur www.nanomateriaux.org participation, colloques, conférences	industries et laboratoires de recherche	219	99	33	13 laboratoires 26 établissements, pas de distinction entre production et utilisation
INRS (Honnert and Grzebyk 2011; Honnert and Mater 2012; Honnert and Vincent 2007)	2007 2011 2012	Réalisation d'une bibliographie, consultation de bases de données (douanes, Insee), participation à des conférences et visites de site en concertation avec la commission nanomatériaux et nanotechnologie du Comité technique national de la chimie, de la plasturgie et du caoutchouc (CTN E). Réalisation d'une bibliographie : articles scientifiques et techniques, brevets, synthèses de colloques, notes de syndicats professionnels, etc.	Production industrielle de nanopoudres, hors laboratoires de recherche publics et privés Utilisations des codes pour 5 secteurs d'activités : colorants et pigments, produits chimiques inorganiques plastiques de base, peintures, vernis, encres et mastics, fabrication de plaques, feuilles, tubes et profilés en matières plastiques. Entreprises du BTP utilisatrices de dioxyde de titane nanométrique	1047	465	20 88 22	Producteurs de noirs de carbone, silices amorphes, alumines, terres rares, dioxydes de titane, argiles, etc. 11 producteurs 75 utilisateurs (établissement industriel qui met en œuvre des matériaux contenant des nanomatériaux), 2 producteurs & utilisateurs Producteurs de ciments, de vitrages, de peintures, de lasures, de produits d'étanchéité, *etc.*
DGCIS (DGCIS 2012)	2012	Plus de 50 sources documentaires scientifiques, économiques, industrielles et institutionnelles ont été utilisées par D&Consultants	10 secteurs d'activités industrielles retenus : BTP, Transport, Industrie de la santé (hors médicament), Luxe (cosmétique et textile), agro-industrie-énergie, industries des biens de consommations et d'équipements de la maison, Technologies et services de l'information, défense, éco-industrie)	350	260	130-180	40-50 producteurs 30-40 intégrateurs/transformateurs de nanomatériaux 60-90 utilisateurs de nanomatériaux (utilisation finale)

La Direction générale de la compétitivité, de l'industrie et des services (DGCIS) du Ministère du redressement productif a publié en juin 2012 l'intégralité de l'étude intitulée *Les réalités industrielles dans le domaine des nanomatériaux en France* (DGCIS 2012). Cette étude présente la chaîne de valeur depuis la production de nanomatériaux jusqu'aux différents marchés d'application. Elle renseigne ainsi davantage les aspects économiques (chiffre d'affaire, quantités, etc.) que les effectifs impliqués dans les filières des nanomatériaux. Cette étude identifie 40 à 50 producteurs français dont 80 % sont des PME. La production annuelle de nanomatériaux atteint un total de 135 000 tonnes dont 90 % sont des nanoparticules (principalement de dioxyde de titane, de silice et de dioxyde de cérium). Les nanofibres et les nanotubes représentent quant à eux plusieurs dizaines de tonnes produites par an.

Il convient de souligner que le bilan des productions annuelles au niveau national cité dans cette étude (DGCIS 2012) diffère de celui issu des études publiées en 2007 par l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS (Honnert and Vincent 2007) et citées dans le rapport de l'Agence (Afsset 2008) selon lesquelles sont produites :

- 485 000 tonnes de silice par environ 1 300 opérateurs ;
- 469 000 tonnes d'alumine par près de 1 000 opérateurs ;
- 300 000 tonnes de carbonate de calcium ;
- 240 000 tonnes de noir de carbone par 280 opérateurs ;
- 250 000 tonnes de dioxyde de titane sous forme sub-micronique et 10 000 tonnes sous forme de nanoparticules impliquant 270 opérateurs ;
- 10 tonnes de nanotubes de carbone par an correspondant à la capacité de production française impliquant un opérateur.

Depuis le 1er janvier 2013 la déclaration obligatoire des usages des substances à l'état nanoparticulaire ainsi que des quantités annuelles produites, importées et distribuées sur le territoire français est entrée en vigueur, conformément aux articles L. 523-1 à L. 523-8 du Code de l'environnement.

Un rapport public concernant cette déclaration a été publié sur le site du Ministère du développement durable (Ministère du Développement durable 2013). Les principaux résultats de la déclaration annuelle 2013 qui concernent les substances à l'état nanoparticulaire produites, importées et distribuées en 2012, sont les suivants :

- 670 entités françaises ont soumis au moins une déclaration ;
- les acteurs français ayant soumis une déclaration sont : pour 22 % des importateurs, pour 6 % des producteurs, pour 68 % des distributeurs, et pour 4 % des acteurs « autres » ;
- 280 000 tonnes de substances à l'état nanoparticulaire produites et 220 000 tonnes de substances à l'état nanoparticulaire importées en France en 2012 ont été déclarées, soit un total de 500 000 tonnes de substances à l'état nanoparticulaire mises sur le marché en France en 2012.

Le Tableau 3 présente les plus grandes quantités de nanomatériaux manufacturés sur le territoire français (supérieures à 100 t).

Tableau 3 : catégories de substances produites et/ou importées en plus grande quantités (plus de 100 tonnes)

Masse produite et / ou importée (en kg)	Nom chimique
274 837 135	noir de carbone
155 071 912	dioxyde de silicium / silice amorphe
34 501 525	carbonate de calcium

14 321 436	dioxyde de titane
2 193 565	oxyde d'aluminium
1 568 000	copolymère de chlorure de vinylidène
538 473	jaune d'oxyde magnétique de fer
492 000	acide silicique, sel d'aluminium et de sodium
287 695	oxyde de zinc
242 188	jaune d'oxyde magnétique de fer
208 979	2,2'-[(3,3'-dichloro[1,1'-biphényl]-4,4'-diyl)bis(azo)]bis[n-(2,4-diméthylphényl)-3-oxobutyramide]
173 641	trioxyde de di-fer
150 975	acide silicique, sel d'aluminium, de magnesium et de sodium
150 584	pyrrolo(3,4-c)pyrrole-1,4-dione, 2,5-dihydro-3,6-diphenyl
141 232	2-[(2-methoxy-4-nitrophenyl)azo]-n-(2-methoxyphenyl)-3-oxobutyramide
138 100	2-propenoic acid, 2-methyl-methyl ester, polymer with 1,3-butadiene, butyl 2-propenoate and ethenylbenzene)
138 000	pyrrolo[3,4-c]pyrrol-1,4-dione, 3,6-bis([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,5-dihydro-[a])
136 500	hydroxyde d'aluminium
134 740	4,4'-diamino[1,1'-bianthracène]-9,9',10,10'-tétraone
107 796	dioxyde de cérium

On est en droit de s'interroger sur l'absence de déclaration de certains nanomatériaux manufacturés, qui sont par ailleurs connus et identifiés par la communauté scientifique, comme par exemple le nano-argent ou bien encore les nanotubes de carbone. Une amélioration du dispositif de déclaration semble nécessaire afin d'identifier de manière certaine les nanomateriaux manufacturés produits, distribués et importés sur le territoire national.

3.1.3 Situation du marché international

- **Allemagne**

Les informations suivantes sont issues d'une enquête menée par la DGCIS (DGCIS 2011) qui a comparé la France et l'Allemagne. L'Allemagne est une des nations *leader* en Europe dans le domaine des nanotechnologies (recherche et développement, industrialisation, commercialisation, etc.), se situant au troisième rang derrière les États-Unis et le Japon, selon la compagnie *Lux Research* (Lux Research 2006). Le gouvernement fédéral a misé dès les années 1990 sur les nanotechnologies, dont il a fortement subventionné le développement. Il a cherché très tôt également à identifier les entreprises engagées dans les nanotechnologies.

Ainsi, un atlas des entreprises de nanotechnologies a été mis en place (BMBF) et recensait 740 entreprises allemandes en 2008, dont environ 80 % étaient des PME. Le nombre d'entreprises de nanotechnologies est passé à 985 en 2011. La moitié de ces entreprises appartient aux

secteurs industriels. Le secteur des instruments médicaux, de contrôle et de mesure, l'industrie chimique et la construction de machines et d'équipements figurent en pointe. Une part importante des entreprises (38 %) relève du secteur des services (R&D et services aux entreprises) vendant du savoir-faire (conseil, ingénierie, prestations de R&D).

Une enquête (Luther 2009) auprès des 740 entreprises allemandes a été réalisée en 2008 afin d'évaluer l'intensité de leur engagement dans les nanotechnologies. Ainsi, 30 % des entreprises ont déclaré que les nanotechnologies représentaient plus de 60 % de leur chiffre d'affaires et 20 % des entreprises ont indiqué que les nanotechnologies représentaient entre 30 % et 60 % de leur chiffre d'affaires. Au total, ce rapport public (Luther 2009) a estimé qu'en Allemagne, les entreprises impliquées dans le secteur des nanomatériaux emploieraient environ 60 000 salariés et dégageraient un chiffre d'affaires de l'ordre de 30 milliards d'euros.

- **Suisse**

En Suisse, une étude (Schmid, Danuser *et al.* 2010) a montré qu'environ 580 entreprises fabriquaient ou utilisaient des nanomatériaux en 2010, ce qui représentait 0,6% des entreprises manufacturières. Environ 21 % des entreprises productrices ou utilisatrices étaient issues du secteur de la chimie. Les industries automobile et électronique étaient également bien représentées.

- **Belgique**

Le nombre de sociétés introduisant sur le marché des produits contenant des nanomatériaux dans l'ensemble des secteurs évalués par une étude du service public fédéral de la santé et de l'environnement a été estimé entre 35 000 et 45 000. Ceci représente près de 15 à 20 % des entreprises en Belgique (FPS 2013).

Si l'on considère l'ensemble de la chaîne logistique, le nombre de produits uniques est le suivant : 2 000 à 5 000 substances, 80 000 à 160 000 préparations, et 800 000 à 1 300 000 articles contenant des nanomatériaux.

Un produit est dit unique si, quelle que soit sa localisation le long de la chaine logistique, il est mis sur le marché belge avec son propre identifiant (c'est à dire que des peintures de couleurs différentes sont considérées comme des produits uniques).

- **Italie**

Concernant l'inventaire des opérateurs industriels potentiellement exposés aux nanomatériaux, une seule étude, portant sur l'Italie; a été répertoriée (Boccuni, Rondinone *et al.* 2008; Mantovani and D'Andrea 2004). Elle indique qu'il existe près de 1 300 opérateurs dans le domaine de la R&D et près de 10 000 dans le domaine des procédés de production des poudres ultrafines. Plus de 340 000 personnes dans le domaine de la mise en œuvre des poudres, soit plus de 350 000 opérateurs au total sont potentiellement exposés en Italie.

La très grande variabilité des données chiffrées présentées ci-dessus illustre la difficulté à réaliser une analyse précise et fiable du marché des nanomatériaux manufacturés. Les informations recueillies dépendent de la manière dont les enquêtes sont menées, du secteur d'activité des auteurs de l'enquête ainsi que du degré de coopération du secteur industriel.

À l'avenir, la connaissance de l'état du marché français devrait être améliorée par l'obligation de déclaration (*cf.* annexe 5), depuis le 1er janvier 2013, et conformément aux articles L. 523-1 à L. 523-8 du Code de l'environnement, des usages des substances à l'état nanoparticulaire ainsi que des quantités annuelles produites, importées et distribuées sur le territoire français, qui s'applique à l'ensemble des fabricants, distributeurs ou importateurs. Les premiers résultats de la campagne 2013 montrent qu'à l'échéance du 30 juin 2013, plus de 930 déclarants, dont plus de 90 fournisseurs étrangers, ont réalisé plus de 3 400 déclarations.

Suite à cette démarche française pionnière, d'autres initiatives similaires sont envisagées en Italie, en cours de mise en œuvre en Belgique et au Danemark et suscite l'intérêt d'autres pays comme l'Allemagne ou le Royaume-Uni

3.2 Éthique et société civile

3.2.1 État des lieux en matière de questions éthiques associées aux nanomatériaux manufacturés

➢ Définitions et généralités

Dit très globalement, l'éthique est le domaine de réflexion concerné par les notions de bien et de mal, de juste et d'injuste, par les valeurs individuelles ou collectives, les vertus, les principes, les normes. Ces notions ont bénéficié de plusieurs définitions au cours de l'histoire, donnant lieu à l'émergence de différentes traditions éthiques. On distingue parfois la *méta-éthique* comme étude de la signification et du statut des termes moraux, de l'*éthique normative* qui prend pour objet la détermination des états de choses bons ou mauvais, ainsi que celle des actions qu'il est, du point de vue moral, bien ou mal d'accomplir. Le développement des nanomatériaux manufacturés, et plus généralement celui des nanotechnologies, en tant que champ d'activité, sont ainsi concernés par l'éthique normative.

La réflexion éthique a abordé le cas des nanomatériaux et nanotechnologies à partir du début des années 2000 aux États–Unis. Des ateliers sur les « implications sociales des nanotechnologies » ont été organisés par la NNI (*National Nanotechnology Initiative*) avec l'idée sous-jacente de préparer la société à l'avènement inévitable des « technologies convergentes » (Laurent 2010). La question des risques sanitaires inédits que pourraient présenter les nanomatériaux du fait même de leurs spécificités se trouve alors posée. Elle est accompagnée, au sein de ces ateliers, de questions concernant les applications des nanotechnologies dans l'électronique et la médecine, comme celle des menaces pour la liberté individuelle attachées à des dispositifs de traçage de plus en plus miniaturisés, ou celle des transformations de l'espèce humaine que pourrait occasionner la « convergence » revendiquée. Ces préoccupations se traduiront entre autres par l'enrôlement progressif d'éthiciens et de sociologues dans les programmes de développement des nanotechnologies, particulièrement aux États-Unis. Se développera par la suite un domaine académique[4] à part entière, la nano-éthique, qui bénéficie aujourd'hui d'une visibilité internationale et, notamment, d'une revue spécialisée *NanoEthics© (NanoEthics)*. Entre-temps, un certain nombre d'organismes officiels, en France comme à l'étranger (Royaume-Uni, Canada), ont consacré des rapports aux aspects éthiques du développement des nanomatériaux et nanotechnologies. On trouvera en annexe 4 de ce document une présentation des principales questions discutées par l'éthique des nanotechnologies au sens large, ainsi qu'un résumé des apports des principaux rapports officiels.

Cette réflexion éthique consacrée aux « nanotechnologies » possède la propriété d'avoir amené la convergence de préoccupations initialement distinctes, et traditionnellement portées par des acteurs différents. Des questions de santé et de respect de l'environnement attachées au développement de nouveaux types de matériaux ont rejoint des questions politiques telles que celle de la surveillance généralisée, ou des questions plus philosophiques comme celle du devenir de l'espèce humaine sous l'effet de l'« auto-amélioration » de l'homme permise par les nouvelles technologies.

Au sein de la littérature éthique sur les nanotechnologies, le thème des nanomatériaux manufacturés, souvent envisagé sous le seul angle du « risque », fait parfois figure de « degré zéro » du questionnement éthique (par exemple, les travaux de R. Larrère (Larrère 2009)). Il

[4] La spécificité du domaine académique est discutée plus loin dans ce chapitre.

semble en tous cas acquis qu'au-delà du développement de nanomatériaux, chaque nouvelle étape franchie dans le développement des nanotechnologies apportera avec elle des questions inédites, et notamment que la convergence des disciplines scientifiques, si elle a lieu, apportera en retour une convergence des préoccupations éthiques associées traditionnellement à chacune de ces disciplines. Des problèmes traités jusqu'à présent, comme, par exemple, celui de savoir ce qu'un médecin doit révéler à un patient, trouveront des expressions renouvelées et complexifiées avec le développement, grâce aux nanotechnologies, d'instruments de diagnostics ultra-précoces. Ou encore, la possibilité d'introduire dans le corps humain des nano-robots aptes à s'occuper de cellules pathogènes de façon autonome donnera lieu à des problèmes de responsabilité juridique et morale inédits, etc.).

Il n'en demeure pas moins que le développement et l'usage des nanomatériaux manufacturés suffit à lui seul à soulever des problèmes d'éthique véritables, exprimés et relayés par différents types d'acteurs.

1) Le développement des nanomatériaux manufacturés questionne tout d'abord les principes moraux de sincérité et de transparence. S'il fut un temps où le préfixe « nano » pouvait faire figure d'argument commercial, il aurait plutôt tendance aujourd'hui à être délibérément omis par les vendeurs de produits incluant des nanomatériaux, en particulier dans des domaines sensibles comme celui de l'alimentation. Cette pratique participe d'un sentiment de dépossession souvent exprimé par la société civile, et particulièrement exacerbé par le manque de connaissances sur les risques liés aux produits. La généralisation de l'étiquetage, largement revendiquée par les ONG, pourrait apporter une réponse à cette question. Néanmoins, elle engendrera d'autres inconvénients, comme celui de substituer à la responsabilité collective de la société face aux risques éventuels une responsabilité individuelle – celle de consommer ou non tel ou tel produit – alors qu'elle est bien peu armée pour s'exercer.

2) En lien avec le principe de précaution, s'exprime dans la société civile l'idée que le développement des nanomatériaux doit se faire dans la prudence[5], et l'état général de la planète est souvent invoqué pour inciter à davantage de retenue. Ainsi, leur mise sur le marché et leur probable diffusion dans l'environnement rappellent d'autres exemples de produits aux risques incertains[6]. S'ajoute à cela une mise en critique de la notion de bénéfices-risques qui, selon certains auteurs (Brignon 2010), rencontre avec les nanomatériaux manufacturés ses limites. Si cette méthode permet traditionnellement de comparer avantages et inconvénients d'une technologie, l'incertitude concernant les risques des nanomatériaux atteint ainsi aux yeux de certains un degré tel que des risques énormes pourraient ne jamais être équilibrés par de quelconques bénéfices, aussi grands soient-ils. Les bénéfices annoncés sont par ailleurs parfois soumis à d'importantes critiques morales. Certains dénoncent de l'irréalisme (voire de l'hypocrisie) dans les promesses attachées aux nanomatériaux en matière de réduction de l'impact environnemental ou de gain en « durabilité » des produits (Friends of the Earth 2010; Ipen and EEB 2009). Les applications existantes sont également parfois contestées moralement, et régulièrement taxées de « futiles » (le cas de chaussettes anti-odeurs, discuté à l'occasion du débat public national, en représente un bon exemple). De ce point de vue, le débat sur les

---

5 Ce discours est porté par de nombreux acteurs associatifs, écologistes, associations de consommateurs, syndicats, etc. On en trouve l'expression dans de nombreux cahiers d'acteurs publiés à l'occasion du débat public national sur les nanotechnologies en 2009-2010. (Site officiel du débat national sur les nanotechnologies : l'URL initial http://www.debatpublic-nano.org est aujourd'hui expiré ; ses archives sont néanmoins disponibles ici : http://cpdp.debatpublic.fr/cpdp-nano). On trouve dans les chapitres suivants du rapport une analyse plus précise des différents positionnements des acteurs du débat.

6 Sont notamment évoqués de façon récurrente (par exemple dans les interventions d'acteurs associatifs lors du débat public national) les exemples des PCBs, des pesticides, des phtalates, etc.

nanomatériaux manifeste une tension entre deux conceptions du développement « responsable », selon qu'il est pensé comme celui dont les risques sont maîtrisés d'un bout à l'autre du cycle de vie des produits, ou comme celui dont les conséquences à long terme (pour la santé, l'environnement, la société, etc.) auront été soigneusement et collectivement mises en regard des bénéfices qu'on en attend.

3) La discussion éthique autour du développement des nanomatériaux manufacturés mentionne enfin souvent le risque de « *nanodivide* », ou d'accroissement du fossé entre pays riches, qui pourraient profiter pleinement des bienfaits des nouveaux matériaux, et pays pauvres qui ne seraient pas en mesure d'en tirer partie (The Royal Society 2004). Cette préoccupation est exacerbée par l'allégation selon laquelle les nanomatériaux serviraient certains des besoins des pays en développement (comme par exemple la décontamination des eaux grâce aux filtres à nanoparticules) dans un marché de fait largement dominé par les brevets occidentaux, rendant l'accès aux nano-produits quasiment impossible, économiquement parlant, aux plus démunis. Dans l'agriculture, l'usage de nanomatériaux à titre de pesticides fait craindre une pression sur les espèces naturelles et un appauvrissement des sols et, sur un autre plan, des agriculteurs. On rejoint ici des considérations plus politiques qu'éthiques, qui sont loin d'être propres aux nanomatériaux, mais que ceux-ci, par l'intensité de leurs effets, sont susceptibles de renouveler et d'amplifier.

➢ Aperçu sur les recommandations émanant d'organismes officiels

Les questions éthiques et sociétales attachées au développement des nanotechnologies sont devenues, à partir du début des années 2000, un sujet de préoccupation partagé au niveau mondial. En France comme à l'étranger, un certain nombre d'organisations officielles y ont consacré des travaux et des rapports qui sont résumés brièvement ci-dessous dans le Tableau 4 pour la France, et le Tableau 5 pour le monde.

Tableau 4 : travaux et rapports français sur l'éthique et les nanomatériaux

Année	Auteurs	Recommandations*
2004	Conseil général des mines et Conseil général des technologies de l'information sur le thème des nanotechnologies (Dupuy and Roure 2004)	13 recommandations, dont la création d'une coordination interministérielle en synergie avec toutes les parties prenantes
2006	COMETS[7] / CNRS	8 recommandations

[7] *Le COMETS est une instance consultative de 12 membres, chercheurs ou ingénieurs dans les disciplines les plus diverses, placée auprès du conseil d'administration du CNRS. Créé en 1994, il développe la réflexion sur les aspects éthiques suscités par la pratique de la recherche, formule des recommandations et sensibilise les personnels.*

Année	Auteurs	Recommandations*
2007	Comité consultatif national d'éthique (CCNE) (Comité Consultatif National d'Ethique 2007)	Les recommandations portent sur : - la disponibilité de l'information ; - la nanométrologie ; - le déséquilibre induit par l'accélération de la mise sur le marché de nanoproduits[8] qui risque d'obérer les choix essentiels ; - la nécessité de recherches pluridisciplinaires ; - la nécessité de donner la priorité à toutes les mesures de protection requises pour les travailleurs au contact des nanomatériaux ; - la nécessité du confinement des lieux d'étude et de production de ces nanomatériaux.

* L'intégralité des recommandations se trouve en annexe 4 de ce document

Tableau 5 : autres travaux et rapports canadiens sur l'éthique et les nanomatériaux

Année	Auteurs	Publication
2006	Québec, la Commission de l'éthique de la science et de la technologie (Commission ou CEST1)	un avis, « *Éthique et nanotechnologies : se donner les moyens d'agir » (Trottier and Duquet 2006)*
2011	Québec, la Commission de l'éthique de la science et de la technologie (Commission ou CEST1)	un avis sur les « *Enjeux éthiques des nanotechnologies dans le secteur agroalimentaire » (Beaudry 2011)*

3.2.2 Identification des points d'accords et de désaccords

Les points les plus souvent débattus dans le champ des nanotechnologies peuvent être classés selon trois dimensions : surveillance sociale (exemple : traçabilité), vivant (nanobiotechnologies) et les risques alimentation-environnement-santé (nanomatériaux). Même si ces questions ne renvoient pas aux mêmes enjeux, elles se croisent et complexifient les problèmes posés par les nanotechnologies dans chacune de leur dimension. Compte tenu du périmètre d'expertise défini par le groupe de travail, seuls les risques alimentation-environnement-santé seront envisagés dans ce rapport. Les questions soulevées par les applications des nanotechnologies, dont les nanomatériaux, ont fait et font encore l'objet de multiples débats publics depuis le début des années 2000 (Bullich 2009). Certains de ces débats ont été organisés par des institutions publiques tels que le Nanoforum du Conservatoire national des arts et métiers (Cnam 2007-2009), lors du Grenelle de l'environnement (2007, atelier santé-environnement), par la Commission nationale du débat public (CNDP 2009-2010) ou encore par la Cité des Sciences (janvier-février 2006 puis juin 2007). À ces initiatives institutionnelles s'ajoutent de nombreuses réunions publiques organisées par la société civile, par exemple : Nanomonde (Fondation Sciences Citoyennes 2006), Nanoviv (Vivagora 2006), Avicenn (Sciences et Démocratie 2013).

Dans cette perspective, la multiplicité des débats peut être interprétée de différentes manières.

[8] Un nanoproduit est un produit qui contient des nanomatériaux manufacturés.

En premier lieu, elle traduit l'avènement du questionnement sur les « nanomatériaux » dans l'espace public et sa prise en compte par les institutions et les entreprises. En réponse, des comités et commissions d'expertise se sont développés à l'échelle européenne (European Commission 2012) et nationale, comme par exemple au sein de l'Anses ou de l'Ineris.

En second lieu, la succession des débats, reprenant souvent les mêmes questions, révèle la difficulté à trouver une solution globalement partagée par l'ensemble des parties prenantes. Il est ainsi possible d'identifier les points d'accord et de désaccord, qui dans ce deuxième cas peuvent aller jusqu'à une opposition radicale aux nanotechnologies incluant les nanomatériaux (Pièces et main d'œuvre (PMO 2008), mais aussi Amis de la Terre (Friends of the Earth 2010)).

L'organisation de multiples débats sur les mêmes sujets laisse dès lors ouverte la possibilité de retenir leurs conclusions selon le sens souhaité par le « décideur ». La pratique est la même, par exemple, avec les rapports d'expertise, ou de prospective, destinés aux autorités publiques, qui constituent une réserve d'arguments dans lesquels elles peuvent puiser pour justifier ou affiner leur décision.

De façon plus générale, les débats institutionnels démultipliés constituent, à la fois, une réponse à la pression opérée par des organisations associatives et syndicales et une tentative de sortir d'une situation marquée par une confrontation dont l'issue n'est pas visible Depuis les années 1970, avec les pollutions et le nucléaire civil, les années 1980 et 1990 avec les OGM, les attentes de l'opinion publique vis-à-vis des autorités se sont amplifiées. En ce sens, le thème des nanotechnologies, et plus spécifiquement des nanomatériaux, s'inscrit dans cette logique : les déclarations effectuées par les entreprises sur les nanomatériaux sont venues buter à la fois sur elles-mêmes (souvent, elles ne sont pas vérifiées) et sur une société inquiète.

- **Sur la référence au principe de précaution**

Il s'agit d'une référence commune à l'ensemble des parties prenantes. Ce consensus tient pour une grande part au refus que survienne un nouveau drame de l'amiante, en particulier du fait d'un rapprochement, qu'il soit avéré ou non, des effets toxicologiques de l'amiante avec certains nanotubes de carbone.

Depuis 1958 prévaut la même Constitution, plusieurs fois modifiée toutefois, notamment le 1er mars 2005 avec l'introduction de la Charte de l'environnement dont l'article 5 définit les modalités d'usage du principe de précaution : « lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine en l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière grave et irréversible l'environnement, les autorités publiques veillent, par application du principe de précaution et dans leurs domaines d'attributions, à la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques et à l'adoption de mesures provisoires et proportionnées afin de parer à la réalisation du dommage. »

Le recours au principe de précaution figure dans la majorité des cahiers d'acteurs déposés à l'occasion du débat de la Commission nationale du débat public (CNDP), de même que dans les engagements de l'État (communiqué interministériel du 27 octobre 2011, publié le 13 février 2012), faisant suite au débat organisé par la CNDP.

Cependant, les points de vue diffèrent quant à sa mise en œuvre :

a) des associations (Amis de la terre, Fondation sciences citoyennes) et des syndicats (fédération nationale des industries chimiques, CGT (Fédération Nationale des Industries 2009)) se sont prononcés pour des moratoires, partiels ou globaux, sur les nanomatériaux ou encore sur les produits issus des nanotechnologies, sur la base du principe de précaution. Cependant, compte tenu des difficultés à définir la notion de nanomatériaux, le caractère opératoire de ces demandes de moratoire apparaît mal établi et ce, d'autant plus que le caractère pervasif des nanomatériaux dans les produits de la vie quotidienne rendrait une telle mesure difficile à mettre en œuvre (Birraux and Le Deaut 2012) ;

b) des parties prenantes telles que l'Union des industries chimiques (UIC) ou la fédération France Nature Environnement (FNE) préconisent de limiter (sous protection) ou d'éviter

l'exposition aux nanomatériaux. À ce stade, nous disposons cependant de peu de recherches et d'études sur les pratiques de maîtrise et de contrôle des risques dans les ateliers ou laboratoires. Parmi les études de « terrain » disponibles (Dedessus-Le-Moustier and Drais 2012), on peut noter que :

- la plupart des cinquante fiches de données de sécurité (FDS) évaluées dans une étude australienne n'ont pas fourni d'informations suffisantes pour informer sur les risques sanitaires et la sécurité liés aux nanomatériaux contenus dans les produits (Safe Work Australia 2010) ;
- la caractérisation physicochimique pertinente est essentielle pour une évaluation de risque spécifique des nanomatériaux manufacturés. Or, en pratique, peu d'informations sur ces caractéristiques sont disponibles et transmises tout le long de la chaîne d'approvisionnement (TNO 2012).

➢ **Concernant la prise en compte du cycle de vie complet des nanomatériaux**

Le groupe de travail considère que la prise en compte du cycle de vie des nanomatériaux est incontournable pour l'évaluation des risques liés à leur utilisation. Considérer le cycle de vie complet des nano-produits consiste à identifier les risques possibles depuis la conception jusqu'à la destruction ou recyclage des produits en passant par la consommation. Cette démarche soulève le problème de la traçabilité et du contrôle des risques durant les différentes phases de transformation des produits. Ce problème est particulier dans le cas des nanomatériaux dans la mesure où chaque cas est spécifique et où la toxicité et l'écotoxicité des nanomatériaux peuvent changer durant le cycle de vie (association, agrégation, contamination de surface, *etc.*). Néanmoins, cette approche ne prend pas en compte la complexité chimique des objets issus, par altération physique ou chimique, de produits contenant des nanomatériaux (*i.e.* ciments, enduits muraux, cosmétiques, etc.) et leur évolution dans le temps. Par exemple, dans le cas d'une crème solaire contenant des nanoparticules de dioxyde de titane (TiO_2) en milieux aqueux, la présence d'oxydes d'aluminium (Al_2O_3) à la surface de nanoparticules de TiO_2 limite fortement la production par le TiO_2 d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) favorisant le vieillissement de la peau (Auffan, Pedeutour *et al.* 2010; Jassby, Farner Budarz *et al.* 2012)[9].

La transmission des FDS tout au long de la chaine logistique devrait permettre le suivi du produit au cours de ses étapes de transformations industrielles, c'est-à-dire sur une partie de son cycle de vie. Au-delà de la qualité intrinsèque des FDS, leur contenu devrait être spécifiquement adapté aux nanomatériaux et suffisamment compréhensible pour permettre l'usage sécurisé et maîtrisé des nanomatériaux par les entreprises et les consommateurs.

➢ **Sur la nécessité d'une réglementation applicable aux nanomatériaux**

L'ensemble des parties prenantes (industriels, syndicats, associations, etc.) s'accorde, généralement, sur la nécessité d'encadrer réglementairement les nanomatériaux manufacturés. En effet, à ce jour, les textes réglementaires aux niveaux français et européen prenant en compte la spécificité des nanomatériaux manufacturés sont encore limités en nombre et en portée.

La plupart des réglementations liées aux substances chimiques s'appuient sur les lignes directrices de l'OCDE, notamment pour les caractériser et évaluer leur (éco)toxicité. Ces lignes directrices nécessitent cependant des adaptations pour tenir compte de la spécificité des nanomatériaux, comme indiqué dans le document ENV/JMMONO(2009)21 de l'OCDE. En attendant ces adaptations, les industriels continuent d'employer, selon eux par défaut, les lignes directrices liées aux substances chimiques, même si elles sont scientifiquement discutables.

[9] La mise à nu de la surface du TiO_2 (dégradation des revêtements de surface) va donc dépendre de la cinétique de dissolution des oxydes ou oxy-hydroxydes d'aluminium pouvant aussi conduire à l'adsorption de molécules et à l'hétéroagrégation qui va encore limiter la production d'ERO.

La Commission européenne privilégie, quant à elle, la considération des nanomatériaux manufacturés comme des substances chimiques classiques, *via* des réglementations d'ores et déjà existantes, dont le règlement REACh qui en est le fer de lance[10]. Néanmoins, des ONG telles que par exemple CIEL, ClientEarth, BUND à l'échelle européenne ou encore FNE en France[11] ainsi que la confédération européenne syndicale considèrent que ce règlement n'est pas adapté à la prise en compte de toutes les spécificités des nanomatériaux ; elles réclament donc une nouvelle réglementation, par exemple sur le modèle de REACh[12].

3.3 Réglementation applicable aux nanomatériaux manufacturés

L'état des lieux proposé dans ce rapport se focalise sur la réglementation spécifique aux nanomatériaux telle qu'elle est applicable en France. Il inclut, par conséquent, des éléments de droit de l'Union européenne et du droit français, mais ne mentionne pas, en revanche, les règles plus ou moins contraignantes qui ont été adoptées dans d'autres pays. Par ailleurs, il est utile de rappeler, en introduction, que les nanomatériaux ne sont pas apparus dans un monde non normé. La plupart des normes qui s'appliquent à ces nouveaux matériaux leur préexistaient. Ainsi en est-il des règles relatives à la protection des travailleurs notamment, ou du règlement REACh. Ces normes juridiques préexistantes ne seront mentionnées dans le cadre de cette synthèse que dans la mesure où elles ont fait l'objet d'adaptations spécifiques aux nanomatériaux.

Deux traits caractéristiques peuvent être mis en avant dans l'évolution qu'a subie la prise en considération des nanomatériaux par le cadre normatif français.

Si, en apparence, les règles applicables aux nanomatériaux se sont « durcies » dans le temps, la réalité est toute autre. Confrontés à un problème de délimitation de leur champ d'intervention, les pouvoirs publics sont, certes, intervenus pour poser des règles juridiques, mais sans proposer de cadre clair (*cf.* 3.3.1). Le champ des nanomatériaux se signale surtout par une inflation normative et un manque de cohérence entre ses intervenants (*cf.* 3.3.2). Malgré les efforts entrepris en pointillés pour adapter les cadres réglementaires préexistants à cet ensemble hétéroclite et potentiellement infini que constituent les nanomatériaux, l'absence d'évaluations sociale et économique concrètes de leur déploiement continue de se faire sentir.

3.3.1 Un « durcissement » progressif du cadre normatif spécifique aux nanomatériaux

La forme des normes dédiées aux nanomatériaux a progressivement évolué depuis le milieu des années 2000, passant de normes non contraignantes – communications de la Commission européenne, notamment – à l'adoption de normes juridiques au sens strict du terme, particulièrement depuis 2009. Cette évolution ne signifie pas pour autant que l'édiction de normes

---

10 « *The Commission will therefore, based on available information on technical progress, including the REACh Implementation Projects on Nanomaterials and experience with the current registrations, in the upcoming REACh review assess relevant regulatory options, in particular possible amendments of REACh annexes, to ensure clarity on how nanomaterials are addressed and safety demonstrated in registrations. » (Second Regulatory Review on Nanomaterials*, 3rd October 2012)

11 CIEL : *Center for International Environmental Law* ; BUND :Amis de la terre Allemagne ; FNE : France Nature Environnement.

12 « *Nanomaterials have distinct properties and all available scientific evidence needs to be taken into account by the Commission », Stakeholders' Response to the Communication on the Second Regulatory Review on Nanomaterials*, 23 october 2012.

relevant du champ de la « *soft law* »[13] ait été progressivement abandonnée. Bien au contraire, on voit aujourd'hui se multiplier les initiatives relevant de la normalisation technique (ISO TC 229, CEN TC 352, AFNOR X457) (Auplat 2012; Auplat 2013)[14] ou encore de chartes et guides de bonnes pratiques plus ou moins institutionnalisés. L'UIC a ainsi publié en 2009 un *guide de bonnes pratiques Nanomatériaux et HSE (Cellule Innovation de l'U. I. C. 2009)*, de même que l'entreprise allemande BASF a publié un code de conduite dédié impliquant jusqu'à l'organisation d'une transparence accrue en matière de communication (BASF 2013). La Commission européenne, enfin, a publié en 2008 une recommandation concernant un code de bonne conduite pour une recherche responsable en nanosciences et nanotechnologies[15]. Cette recommandation comprend des éléments relatifs à l'évaluation et à la gestion des risques liés aux nanomatériaux. Faute de clarifier le champ normatif des nanomatériaux, cette première évolution témoigne néanmoins de l'importance qu'a progressivement acquise la problématique « nanomatériaux » sur la scène publique.

3.3.2 Une construction normative en pointillés

Même si les nanomatériaux n'ont pas fait irruption dans un espace non normé, plusieurs options demeuraient envisageables pour adapter le système normatif préexistant en France et en Europe aux caractéristiques de ces objets émergents. Prenant acte de leur caractère générique et de leur potentiel scientifique, technique, innovant et peut-être même économique, les pouvoirs publics auraient pu souhaiter développer un ensemble réglementaire spécifiquement dédié. Le choix inverse a été fait au niveau européen, en intégrant quelques dispositions spécifiques aux nanomatériaux dans le corps de législations en cours de renouvellement pour la plupart, sans remettre en cause les classifications et branches du droit préexistantes au sein de l'ordre juridique (voir annexe). Les deux revues réglementaires publiées par la Commission européenne, respectivement en 2008[16] et 2012[17], sont à cet égard sans équivoque.

Sans aller jusqu'à bâtir un ensemble réglementaire cohérent prenant en considération l'ensemble des questions soulevées par le cycle de vie et la mise sur le marché des nanomatériaux, la France a néanmoins adopté une position plus tranchée, dans les deux lois Grenelle et leurs textes d'application. Une obligation de déclaration existe désormais, sur le territoire français, pour tous ceux qui « fabriquent, importent ou distribuent des substances à l'état nanoparticulaire, en l'état ou contenues dans des mélanges sans y être liées, ou des matériaux destinés à rejeter de telles substances dans des conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation ». La

---

[13] Ensemble de textes dont la portée normative est incertaine : déclarations de principes, résolutions d'organisations internationales mais aussi codes de conduite, chartes de bonnes pratiques, *etc*. Par extension, la notion couvre tous les textes dont la juridicité n'est pas établie par référence à une contrainte ou une sanction obligatoire, dont les normes volontaires émanant d'organisation nationales et internationales.

[14] Le groupe de travail a auditionné Mme Claire Auplat suite à la publication de ses travaux concernant la réglementation et le rôle de l'ISO TC229.

[15] Recommandation de la commission concernant un code de bonne conduite pour une recherche responsable en nanosciences et nanotechnologies C(2008) 424 final - Bruxelles, le 07/02/2008.

[16] Communication de la Commission au Conseil, au Parlement européen et au Comité économique et social européen COM(2008) 366 final - Bruxelles, le 17.6.2008 Aspects réglementaires des nanomatériaux.

[17] Communication de la Commission au Parlement européen, au Conseil et au Comité économique et social, COM (2012) 572, Bruxelles, le 02.10.2012, Deuxième examen réglementaire relatif aux nanomatériaux.

prochaine synthèse du groupe de travail donnera l'occasion de revenir sur ce mécanisme juridique original mais sans aucun doute perfectible du point de vue légistique[18].

Pour parvenir à recenser les nanomatériaux qui sont déjà présents (et sont donc de potentielles sources d'expositions) sur le territoire européen, la Commission a, quant à elle, choisi de répondre positivement aux souhaits exprimés par le Parlement et le Conseil européens. Elle a adopté, le 18 octobre 2011, une définition des nanomatériaux. Cette tendance est celle suivie en France, à travers la mise en place, par les lois Grenelle et leurs décrets d'application, de l'obligation de déclaration des substances à l'état nanoparticulaire.

Le choix de définir les nanomatériaux et les difficultés qui demeurent attachées à l'exercice sont révélateurs d'un fonctionnement normatif moins libéral que celui qu'ont adopté les États-Unis. Les traits caractéristiques de l'évolution du cadre normatif dédié aux nanomatériaux trouvent, au moins partiellement, leur explication dans ces difficultés rencontrées par les autorités publiques pour construire une image normative réaliste et pertinente des objets auxquels elles sont confrontées depuis quelques années. Il ne semble pas envisagé, cependant, de changer de stratégie, au moins à court terme. C'est aux nanomatériaux, entendus comme un tout, que s'adressent les normes en cours de construction.

3.3.3 REACh et les nanomatériaux

Entré en vigueur le 1er juin 2007, le règlement européen REACh (EC 1907/2006) prévoit l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques. REACh fait porter à l'industrie la responsabilité d'évaluer et de gérer les risques posés par les produits chimiques et de fournir des informations de sécurité adéquates à leurs utilisateurs. Ainsi, les dossiers d'enregistrement doivent inclure des données sur les dangers et les risques des substances chimiques enregistrées.

Le règlement REACh ne prévoit pas de dispositions spécifiques aux nanomatériaux : ils sont assimilés à des substances chimiques classiques. De fait, l'obligation d'enregistrement ne tient pas compte de la spécificité des nanomatériaux. Alors que les fabricants, les importateurs et les utilisateurs en aval doivent garantir l'utilisation en toute sécurité de chaque substance (quelle qu'en soit la forme) dans le cadre de REACh, les nanomatériaux constituent de nouveaux défis pour les régulateurs, tels que la Commission et l'Agence européenne des produits chimiques (Echa).

En 2009, la Commission européenne a initié deux projets « *REACH Implementation Project on Nanomaterials* » (RIPoN) visant à fournir les points clés de la mise en œuvre de REACh pour les nanomatériaux, en particulier concernant les informations exigées et l'évaluation des risques chimiques (RIPoN2 - formations exigées, RIPoN3 - évaluation des risques chimiques). Un troisième rapport de projet de RIPoN sur l'identité des substances n'a pu aboutir à un consensus sur les recommandations. Aussi la Commission, en collaboration avec le Caracal, poursuit ses réflexions sur l'enregistrement des nanomatériaux dans REACh.

En 2011, la Commission européenne a publié une recommandation spéciale sur la définition des nanomatériaux. Cette recommandation doit être utilisée dans différents règlements européens, notamment REACh.

La Commission européenne a donné suite au rapport concernant le réexamen du règlement REACh (CE) N° 1907/2006 (Commission Européenne 2013) en annonçant qu'elle allait engager une étude d'impact concernant la révision des annexes du règlement pour les adapter aux nanomatériaux. Elle a, à cet effet, engagé une consultation des États membres *via* le CASG Nano

[18] *La légistique est une « science » (science appliquée) de la législation, qui cherche à déterminer les meilleures modalités d'élaboration, de rédaction, d'édiction et d'application des normes* selon les travaux du Centre d'étude, de technique et d'évaluation législatives (CETEL) - Faculté de droit - Université de Genève, disponibles à l'adresse suivante : http://webdroit.unige.ch/cours/general/def/legistique.html

(sous-groupe du Caracal[19] en charge des nanomatériaux) et une consultation plus générale des parties prenantes *via* une consultation publique diffusée sur le site internet de la Commission. La proposition de la Commission visant à réviser les annexes sera réalisée sur la base de cette étude d'impact et devrait être publiée au printemps 2014 (la consultation publique s'est terminée le 13 septembre 2013). La proposition de la Commission sera ensuite soumise aux États membres, en Comité REACh, pour un vote par comitologie.[20]

De son côté, en octobre 2012, l'Echa a mis en place un groupe de travail sur les nanomatériaux chargé de discuter des aspects scientifiques et techniques pertinents pour les processus REACh et CLP et de formuler des recommandations sur les questions stratégiques. Il s'agit d'un groupe consultatif informel constitué d'experts des États membres, de la Commission européenne, de l'Echa et de parties prenantes accréditées ayant pour mandat de « donner des conseils informels sur toute question scientifique et technique concernant la mise en œuvre des règlements REACh et CLP dans le domaine des nanomatériaux ».

19 *Competent Authorities for* REACh *and* CLP (CARACAL)

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

4 État des lieux des connaissances scientifiques sur les risques liés aux nanomatériaux

Comme énoncé précédemment, une évaluation quantitative des risques liés à une substance chimique suppose une connaissance avérée des dangers pour la santé et l'environnement ainsi que des niveaux et durées d'exposition. Ce chapitre propose de réaliser un état des lieux des connaissances disponibles en matière de caractérisation des dangers et des expositions liés aux usages de nanomatériaux.

4.1 Évaluation de l'exposition

Des situations d'exposition professionnelles existent, notamment chez les salariés amenés à fabriquer ou à utiliser des nanomatériaux dans les entreprises et les laboratoires de recherche. Mais, à ce jour, très peu de données sont publiées sur les *scénarii*, les niveaux, les fréquences et les durées d'exposition, les mesures de protection individuelles ou collectives. En outre, les stratégies et outils de mesure à mettre en place pour la quantification des expositions aux nanomatériaux ne sont pas stabilisées et ne font donc pas encore l'objet d'un consensus au niveau national et international. Certaines des techniques de mesure et protocoles d'analyses demeurent par ailleurs complexes, onéreuses et peu répandues. En outre, la plupart des stratégies mises en œuvre dans les études de postes visent essentiellement à identifier et caractériser l'émission par un procédé plutôt que l'exposition du salarié amené à travailler sur ce procédé.

En l'absence d'instruments ou de méthodes de mesure adaptés, une évaluation qualitative des expositions aux nanomatériaux peut être effectuée (Anses 2011a). Pour ce faire, chaque situation susceptible d'induire une exposition est rigoureusement analysée.

Diverses données relatives à l'exposition sont ainsi collectées :

- l'état dans lequel se trouvent le ou les nanomatériaux manipulés : sous forme de poudre, de suspension liquide, de gel, incorporés dans une matrice, etc. ;
- les opérations effectuées : pesée de nanopoudres, transvasement d'une peinture contenant des nanomatériaux, découpe d'un plastique contenant des nanomatériaux, etc. ;
- la propension des nanomatériaux à se retrouver dans l'air ou sur les surfaces, c'est-à-dire à former des aérosols ou des gouttelettes ;
- les quantités manipulées ;
- la durée et la fréquence des opérations ;
- les voies d'exposition des travailleurs ou des consommateurs : inhalation, ingestion et/ou contact cutané ;
- susceptibilité individuelle ;
- les mesures de prévention et de protection (visant à réduire l'exposition) éventuellement mises en place.

Néanmoins, il est à remarquer que des travaux significatifs sur l'exposition par inhalation ont été réalisés au niveau national et international ces dernières années. On peut par exemple noter en matière de métrologie des aérosols dédiée au sujet de l'exposition aux nanomatériaux :

- des développements en matière de méthodes d'essais pour évaluer les performances de dispositifs de mesures en temps réel et de prélèvement des aérosols (Jacoby, Bau *et al.* 2011; NANODEVICE) ;

- des développements de dispositifs de mesures (Fierz, Houle *et al.* 2011; Meier, Clark *et al.* 2013) et de prélèvement des aérosols ;
- des campagnes d'inter-comparaisons sur divers instruments de mesures (Asbach, Kaminski *et al.* 2009; Kaminski, Kuhlbusch *et al.* 2013; Leskinen, Joutsensaari *et al.* 2012) ;
- des développements d'outils d'aide à l'interprétation des données de mesures ;
- etc.,

Concernant plus particulièrement l'exposition en milieu professionnel :

- des propositions de critères pour le mesurage des expositions, de stratégies pour l'évaluation qualitative et quantitative des expositions (Beurskens-Comuth, Verbist *et al.* 2011; Brouwer, Duuren-Stuurman *et al.* 2009; Collectif 2011; Methner, Hodson *et al.* 2010b; Ramachandran, Ostraat *et al.* 2011; Witschger, Le Bihan *et al.* 2012), dont certaines dédiées à des nanomatériaux spécifiques, comme par exemple les NTCs ou le TiO_2 (Niosh 2011; Niosh 2013)
- des travaux portant sur la définition des scénarios d'expositions (Fleury, Bomfim *et al.* 2013; Hristozov, Gottardo *et al.* 2014; Kuhlbusch, Asbach *et al.* 2011; Nowack, David *et al.* 2013) ;
- une quinzaine de publications depuis 2010 qui relatent de données de terrain mais qui informent également sur les mesures de protection mises en œuvre sur le terrain ou bien sur les aérosols qui devraient être considérés dans de futures études de toxicologie expérimentale (Dahm, Evans *et al.* 2013; Methner, Hodson *et al.* 2010a; Zimmermann, Derrough *et al.* 2012) ;
- des publications portant sur l'émissivité des nanomatériaux de différents types et sous différents stress (Burdett, Bard *et al.* 2013; Dahmann and Monz 2011; Evans, Turkevich *et al.* 2013; Witschger, Le Bihan *et al.* 2012) ;
- des travaux portant sur le développement de bases de données d'exposition (Fransman, Pelzer *et al.* 2012).

Certains de ces travaux ont été réalisés dans le cadre de projets tels que Nanosh (Nanosh), Nanodevice (NANODEVICE), Nanogenotox (Nanogenotox 2010). On pourrait ajouter également des travaux portant sur la génération et la caractérisation d'aérosols à des fins d'études par inhalation ; ces travaux sont conduits par des équipes d'experts mixtes « aérosols » et « toxicologues » (*i.e.* ce qui va être fait dans le cadre de Nanoreg).

Concernant l'exposition de la population générale, il faut envisager deux situations : l'exposition directe à des produits contenant des nanomatériaux, et l'exposition indirecte liée à l'environnement. Un rapport précédent de l'Anses (Anses 2010) a souligné l'absence de traçabilité des nanomatériaux et seule la réalisation d'un inventaire non exhaustif a permis de déterminer la présence éventuelle de nanomatériaux dans des produits de consommation courante. Néanmoins, les informations mises à disposition par les producteurs ou distributeurs étaient très insuffisantes pour caractériser et quantifier l'exposition à des nanomatériaux *via* ces produits. Des travaux de recherche menés par différents organismes ont permis, depuis la parution de ce rapport, d'obtenir quelques données concernant l'alimentation (Bouwmeester, Dekkers *et al.* 2007) ou encore l'environnement (par exemple pour les pots d'échappement catalytiques et l'oxyde de cérium (HEI 2001)). Enfin, pour que l'exposition de la population générale soit correctement évaluée, il est nécessaire de considérer l'exposition des utilisateurs du produit en tenant compte de toutes les étapes de son cycle de vie.

Certaines ONG, au même titre que les laboratoires publics ou privés (instituts, agences sanitaires ou encore industriels), sont désormais capables de réaliser elles-mêmes des mesures (exemple :

FOE Australie), faisant de la maîtrise des mesures d'exposition un nouvel enjeu (As You Saw 2013; Friends of the Earth ; Friends of the Earth)

Certains instituts comme le Niosh (Niosh 2011; Niosh 2013), l'IFA (IFA) ou le BSI (BSI 2007) proposent d'ores et déjà des valeurs limites d'exposition indicatives pour les nanomatériaux. Ces valeurs provisoires reposent sur des données toxicologiques incomplètes ou sur une extrapolation à partir de valeurs fixées pour des particules mieux connues. Ces organismes précisent que le respect de ces valeurs ne saurait constituer une garantie de ne pas développer une pathologie mais qu'elles sont une aide à la prise de décision. En 2011, le Niosh a établi deux valeurs limites d'exposition indicatives pour le dioxyde de titane : 2,4 mg/m^3 pour le dioxyde de titane fin et 0,3 mg/m^3 pour le dioxyde de titane ultra-fin (particules de diamètre inférieur à 100 nm). L'évolution des connaissances sur l'exposition professionnelle et les dangers liés aux nanotubes de carbone a conduit le Niosh à abaisser d'un facteur 7 la valeur limite d'exposition précédemment estimée en 2010 (Anses 2011b; Anses 2012). Ainsi, en 2013, il a proposé une valeur limite d'exposition professionnelle pour les nanotubes de carbone de 1 µg/m^3.

4.2 Identification et caractérisation du danger des nanomatériaux

Compte tenu du très grand nombre de nanomatériaux présentant des caractéristiques différentes de celles que l'on peut retrouver à l'échelle macroscopique mais aussi d'un nanomatériau à l'autre, voire d'une forme à l'autre, il n'est pas possible de considérer « le » danger lié à ces matériaux pris dans leur ensemble.

Par conséquent, l'identification et la caractérisation du danger des nanomatériaux nécessitent :

- un recensement, autant que possible exhaustif et régulièrement actualisé, des nanomatériaux ou des produits contenant des nanomatériaux présents sur le marché ;
- la prise en compte de l'identification et la caractérisation du danger des particules ultrafines, qui bénéficient d'un plus grand recul et apportent de nombreuses informations éclairant sur un éventuel danger des nanomatériaux. Par exemple, les particules ultrafines issues de la pollution atmosphérique peuvent entraîner des effets sanitaires spécifiques (rhinite, asthme, bronchite et troubles cardiovasculaires chez des personnes fragilisées) qui pourraient s'appliquer aux nanoparticules manufacturées ;
- dans le cas d'un nanomatériau, la réalisation d'une revue de la littérature scientifique portant sur la toxicité et l'écotoxicité qui peut être utilement complétée par une recherche portant sur le ou les matériaux parents, c'est-à-dire le même matériau (nature chimique et structure cristalline identiques) à l'échelle micro ou macroscopique. En effet, il est généralement admis que les nanomatériaux correspondants présentent au moins la même toxicité, voire sont plus dangereux que leur matériaux parents éventuels, même si des contre-exemples existent dans la littérature. Ce recueil doit prendre en compte aussi bien les résultats des études effectuées sur des modèles cellulaires (*in vitro*) que chez l'animal (*in vivo*), voire chez l'homme (notamment pour le matériau parent) ;
- dans le cas d'une activité professionnelle en entreprise ou dans un laboratoire de recherche pour un utilisateur professionnel, la consultation des informations issues de l'étiquetage et l'application des réglementations préexistantes. Par exemple, la fiche de données de sécurité (FDS), généralement transmise par le fournisseur, peut fournir des informations et notamment des données toxicologiques et des éléments réglementaires sur le nanomatériau manipulé. En effet, il existe des FDS spécifiques aux nanomatériaux dans lesquelles figurent des informations relatives à la surface spécifique, la taille des particules, etc.

Les avancées scientifiques et technologiques en nanotoxicologie (connaissances des propriétés biologiques et physico-chimiques des nanomatériaux), notamment, sont perceptibles. Toutefois, de nombreuses interrogations subsistent quant aux risques éventuels pour la santé des personnes et pour l'environnement :

- quelles sont les propriétés physicochimiques qui conditionnent la toxicité et l'écotoxicité des nanomatériaux et leur comportement dans l'organisme ?
- Des nanomatériaux peuvent-ils être génotoxiques, cancérogènes, modifier les réponses immunitaires, induire des toxicités organo-spécifiques, être toxiques pour la reproduction ?
- Existe-t-il un effet « nano-spécifique » ?

La faisabilité d'études épidémiologiques[21] en santé constitue un enjeu fort. À ce jour, un seul projet de mise en place d'une surveillance des professionnels au contact des nanomatériaux est connu en France. Après avoir examiné les différents protocoles de surveillance épidémiologique envisageables pour étudier les effets à long terme d'une exposition aux nanomatériaux (Boutou-Kempf, Marchand *et al.* 2011), l'Institut de veille sanitaire (InVS) a proposé de mettre en place un dispositif de surveillance à deux volets comportant, d'une part, une étude de cohorte prospective (qui ne concernerait que quelques nanomatériaux considérés comme prioritaires) et, d'autre part, des enquêtes transversales répétées (qui s'intéresseraient à l'ensemble des nanomatériaux).

4.2.1 Caractérisation physico-chimique

De nombreux paramètres physico-chimiques qui déterminent les propriétés et la réactivité des nanomateriaux apparaissent pertinents pour la toxicologie (Oberdörster, Elder *et al.* 2009) et l'écotoxicologie (Stone, Nowack *et al.* 2010).

➢ Avis du Scenihr sur la définition de « nanomatériau »

En 2010, Le Comité scientifique européen d'évaluation des risques sanitaires émergents et nouvellement identifiés (Scenihr) a donné son avis sur les éléments essentiels d'une définition du terme « nanomatériau » (Scenihr 2010). Les experts ont travaillé sur 3 points : les types de propriétés physico-chimiques particulières aux nanomatériaux, les seuils en taille à partir desquels les propriétés spécifiques des nanomatériaux sont susceptibles de se produire et la méthodologie pour la caractérisation physico-chimique des nanomatériaux. Les conclusions du Scenihr suggèrent les points suivants :

- bien que les propriétés physico-chimiques des matériaux changent en fonction de la taille, il n'y a aucune justification scientifique en faveur d'une taille limite supérieure et/ou inférieure pour définir l'ensemble des nanomatériaux.
- Aucune méthodologie unique (ou groupe d'essais) ne peut être appliquée à tous les nanomatériaux.
- La taille est universellement applicable pour définir tous les nanomatériaux : elle est le mesurande le mieux approprié. La connaissance de la distribution en taille d'un nanomatériau est essentielle et la distribution en nombre est la plus pertinente. Pour les poudres sèches, le Scenihr propose également d'utiliser la surface spécifique en volume (VSSA) exprimée en m^2/cm^3 pour identifier les nanomatériaux : elle s'obtient en multipliant la surface spécifique en masse (m^2/g) par la masse volumique du matériau (en g/cm^3).

On peut noter ici la volonté exprimée par le comité d'experts européens, en accord avec le principe de précaution, de proposer une méthodologie qui, sans nier les difficultés inhérentes au caractère

[21] L'identification et la caractérisation d'un danger lié à un produit ou un type de produits peuvent également s'appuyer sur des études épidémiologiques. On part alors du constat d'une prévalence exceptionnelle ou différente des moyennes de population générale d'une ou plusieurs pathologies pour tenter d'identifier la cause probable de l'affection et établir un lien entre la manipulation d'un ou plusieurs produits et la maladie. De telles méthodes supposent néanmoins qu'il soit possible de relier aisément la fréquence d'une maladie à un groupe de personnes exposées à un agent suspect. Les nanomatériaux posent à cet égard une difficulté, du fait de leur relative nouveauté.

incertain des risques liés aux nanomatériaux, permet d'avancer dans la connaissance de ces derniers, en adoptant un critère pertinent et reproductible de caractérisation *a minima*.

- **Dossier de sécurité sanitaire et environnementale des nanomatériaux manufacturés de l'OCDE**

En 2006, un groupe de travail sur les nanomatériaux manufacturés a été créé au sein de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). En 2007, ce groupe de travail a mis en œuvre un programme pour effectuer les essais de sécurité de plusieurs nanomatériaux. Les résultats de ces essais sont recueillis dans un dossier qui s'apparente au dossier de substances chimiques standard mais pour lequel les critères physicochimiques requis sont adaptés à la spécificité des nanomatériaux. Seize paramètres ont été retenus et sont décrits dans un document de l'OCDE (ENV/JM/MONO(2008)13/REV). Dans la continuité de ces travaux, l'OCDE a mis à jour la version électronique du recueil de données pour l'adapter aux nanomatériaux, en intégrant 13 de ces paramètres (les 3 autres existaient auparavant dans la base) dans la base IUCLID 5.5[22].

- **Projet de norme ISO /TR 13014 :2012[23]**

En 2012, un projet de norme relatif à la caractérisation physico-chimique des nano-objets manufacturés soumis aux essais toxicologiques a été publié par l'ISO (ISO / TR 13014 :2012). Ce projet décrit les propriétés physico-chimiques pertinentes des nano-objets nécessaires à une évaluation des risques :

- tailles des particules / distribution granulométrique ;
- état d'agrégation / agglomération ;
- forme ;
- surface spécifique ;
- composition chimique, pureté avec le taux d'impureté ;
- chimie de surface ;
- charge superficielle ;
- solubilité et dispersibilité.

Ce projet de norme souligne l'importance de ne pas se baser sur les caractéristiques commerciales indiquées par les fournisseurs et la nécessité de caractériser les impuretés qui peuvent être la principale cause d'effets néfastes. Il préconise également une caractérisation indépendante des propriétés physico-chimiques du matériau en l'état avant de procéder aux essais de toxicité. Cette caractérisation peut être menée à plusieurs niveaux : « tel que reçu », le désignant à sa sortie de l'emballage, « tel qu'administré » désignant le matériau préparé pour son introduction dans les systèmes d'essai *in vitro* ou *in vivo*, et enfin « après administration » désignant le matériau après qu'il ait été introduit dans le système d'essai toxicologique. Ces contrôles pourraient aussi permettre la comparaison de données générées par différents laboratoires. Cette norme propose un plan pour élaborer un rapport d'essai. Pour chaque paramètre physico-chimique cité précédemment, ce document fournit un « descripteur » permettant d'identifier le paramètre, une « clarification » apportant un complément d'information sur le paramètre, une « pertinence » décrivant l'importance toxicologique du paramètre en l'état

---

[22] IUCLID : *International Uniform Chemical Information Database* – Base de données internationale sur les substances chimiques. ICUCLID est une application logicielle de saisie, stockage et échange de données sur les propriétés intrinsèques et les dangers des substances chimiques.

[23] En annexe 13 sont listées toutes les normes publiées par l'ISO TC 229 jusqu'en mars 2014.

des connaissances et enfin une « grandeur » dont la valeur mesurée permet d'évaluer quantitativement le paramètre physico-chimique. Un diagramme illustrant l'utilisation de la caractérisation physico-chimique dans les essais de toxicologie est fourni en annexe A de la norme. Une liste de méthodes de mesures et de normes associées à chaque paramètre est fournie en annexe B de cette norme.

D'autres comportements spécifiques de nanomatériaux peuvent également être déterminants, telle que la constante cinétique de solubilisation d'ions métalliques dans le cas des nanomatériaux de nature métallique. Dans ce cas, les effets peuvent être comparés à la forme métallique ionisée (Valdiglesias, Costa *et al.* 2013). À l'inverse, la (re)formation potentielle de nanomatériaux chez des animaux traités à partir d'ions métalliques issus d'une dissolution intermédiaire ou de fragments microscopiques a également été relatée (Trabelsi, Azzouz *et al.* 2013; van der Zande, Vandebriel *et al.* 2012; Walczak, Fokkink *et al.* 2013).

➢ **Le projet européen « Nanogenotox »[24]**

Un projet européen nommé « Nanogenotox », démarré en 2010 et terminé en 2013 (Nanogenotox 2010), s'est intéressé à caractériser les propriétés physico-chimiques de différents nanomatériaux manufacturés (dioxyde de titane, dioxyde de silicium et nanotubes de carbone), de façon la plus complète et pertinente possible, en vue de développer une méthode robuste et fiable pour tester le potentiel génotoxique de ces nanomatériaux. Les procédures validées seront proposées pour un projet co-financé par l'Union européenne dans le cadre du 7ème programme cadre de recherche (FP7) qui vise notamment à développer des modes opératoires normalisés à des fins réglementaires (NANoREG, « approche européenne commune aux tests réglementaires des nanomatériaux »).

Les paramètres physico-chimiques mesurés ont été :

- la taille moyenne (ou distribution) des particules primaires et secondaires (agrégat) ;
- la morphologie de particules et de fibres ;
- la structure atomique ;
- la composition chimique ;
- les contaminants ;
- les catalyseurs et la matière organique associée ;
- la charge superficielle (potentiel zêta en fonction du pH).

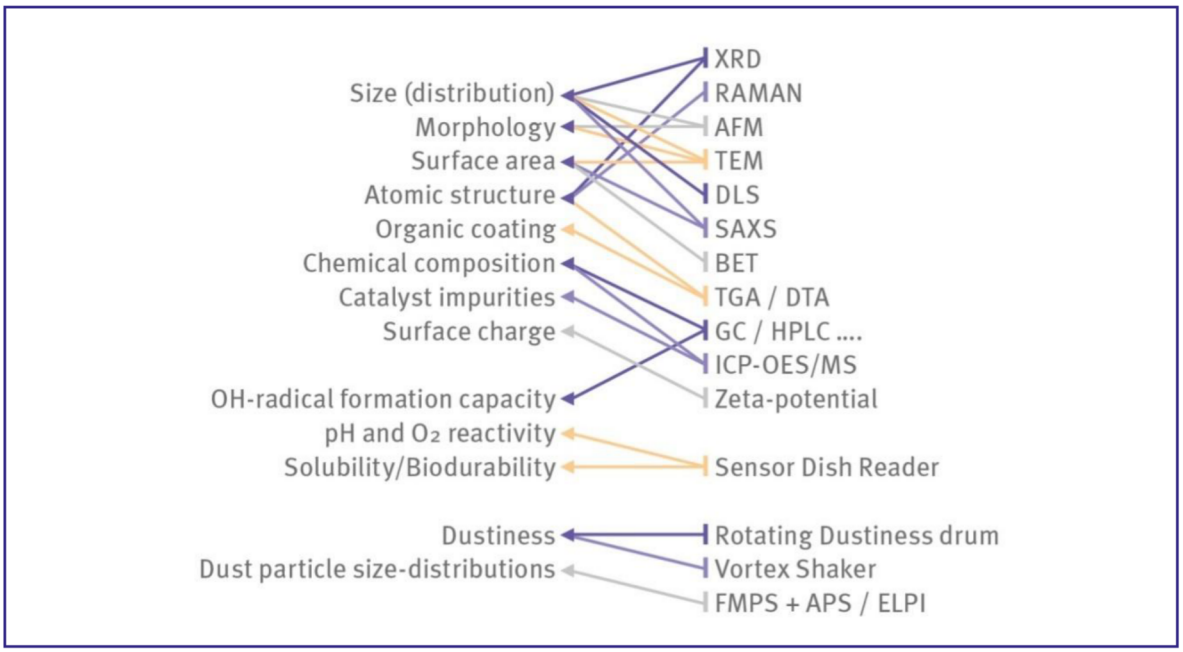
La réactivité hydrochimique[25] et la solubilité à court terme ont également été caractérisées. De même, le pouvoir de remise en suspension des nanomatériaux sous forme de poudre et les distributions en nombre de particules émises avec deux tests de pulvérulence différents (vortex *shaker* et *rotating drum*) ont été étudiés.

Au sein de ce projet, des procédures opérationnelles standardisées (SOP en anglais) ont été développées. Parallèlement, de nombreuses méthodes complémentaires (DRX, MET, AFM, DLS et SAXS) ont été utilisées pour déterminer la taille des particules primaires ou d'autres paramètres physicochimiques, comme l'indique la Figure 3. Les résultats obtenus ont permis de montrer une complémentarité entre les méthodes de mesures ; en particulier, plusieurs techniques peuvent être utilisées pour mesurer un même paramètre et inversement, une technique peut servir à caractériser plusieurs paramètres.

---

[24] Nanogenotox est une action conjointe européenne dont l'un des objectifs était de mettre au point une méthodologie de caractérisation du danger génotoxique robuste, sensible et spécifique en étudiant la génotoxicité *in vitro* et *in vivo* ainsi que la toxicocinétique de 14 nanoparticules (SiO2, TiO2 et NTC) utilisable pour déterminer le risque génotoxique liés à l'exposition à des nanomatériaux. http://www.nanogenotox.eu/. En annexe 14 sont listés tous les rapports techniques concernant le projet.

[25] L'hydrochimie étudie les processus chimiques qui influencent la distribution et la circulation des composés chimiques des eaux.



Source : Nanogenotox 2013 (Nanogenotox 2010)

Figure 3 : Liste résumée des paramètres physicochimiques et techniques de mesures employés dans Nanogenotox[26].

Afin de mesurer la distribution en taille des particules en suspension dans un liquide, deux techniques différentes ont été choisies : DLS et SAXS. Dans ce projet, ces deux méthodes ont été identifiées comme applicables tant pour les nanomatériaux testés de SiO_2 que de TiO_2. En revanche, en ce qui concerne les nanotubes de carbone, des incertitudes ont été soulevées quant à la mise en œuvre de ces méthodes de mesure. D'une manière générale, la mesure par SAXS des agrégats dans les milieux de dispersion, préparés selon le protocole de dispersion utilisé pour les tests de toxicité, a donné des tailles d'agrégats moyens inférieurs à ceux obtenus par DLS.

Les mesures de surface spécifique (SSA) ont été effectuées par BET, SAXS, mais également par tomographie MET basée sur une analyse morphologique 3D. Les résultats ont montré qu'il semble y avoir une corrélation linéaire entre les données obtenues par BET et celles par SAXS. En ce qui concerne la technique de tomographie MET, malgré les données intéressantes obtenues, cette méthode ressort à l'heure actuelle comme difficile à mettre en œuvre.

Dans ce projet, une procédure a été élaborée pour disperser les nanomatériaux en vue des tests de toxicité *in vitro* et *in vivo*. Ce protocole de dispersion utilise le sérum albumine, identifié comme pertinent pour la stabilisation des particules (stabilisant), dans de faibles concentrations, afin de limiter tout effet toxicologique secondaire indésirable. Le détail de ce protocole est disponible sur le site du projet (*cf.* annexe 15, *deliverable* 3 (Nanogenotox 2010)).

Ce protocole de dispersion est indiqué comme applicable à tous les nanomatériaux testés dans le projet Nanogenotox. Cependant, il ne permet pas d'obtenir une suspension composée exclusivement de particules primaires des nanomatériaux, il reste donc des agrégats et des

---

[26] Abréviations : XRD : *X-ray diffraction*; Raman : *Raman Spectroscopy* ; TEM : *Transmission Electron Microscopy* ; AFM : *Atomic Force Microscopy* ; DLS : *Dynamic Light Scattering* ; SAXS and uSAXS : *Small Angle X-ray Scattering and ultrafine SAXS* ; BET : *Brünauer, Emmett and Teller gas adsorption* ; TGA : *Thermo gravimetric analysis* ; DTA : *Differential Thermal Analysis ;* GC : *Gas Chromatography* ; HPLC : *High Performance Liquid Chromatography* ; ICP-MS : *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry* ; FMPS : *Fast Mobility Particle Sizer* ; APS : *Aerodynamic Particle Sizer* ; ELPI : *Electrical Low-Pressure Impactor*.

agglomérats. Ce protocole permet d'avoir une dispersion stable pendant une heure pour toutes les familles de nanomatériaux étudiés, y compris les nanotubes de carbone.

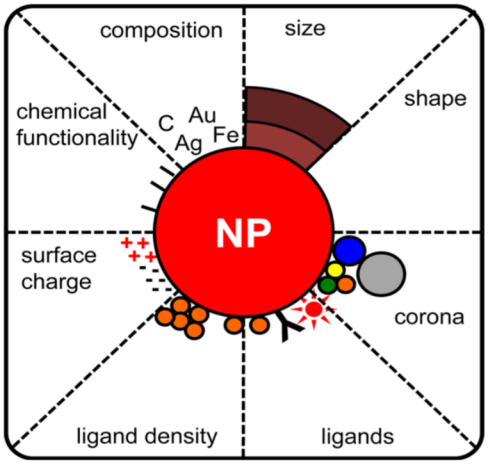
4.2.2 Évaluation de la toxicité des nanomatériaux

Les voies d'exposition aux nanomatériaux envisagées chez l'homme sont l'inhalation (voie principale pour le travailleur), l'ingestion (voie prédominante pour la population générale) et le contact cutané. Autant la voie pulmonaire a fait l'objet de nombreux projets de recherche, autant les deux autres voies sont beaucoup moins explorées en toxicologie, bien que la présence de certains nanomatériaux ait été quantifiée dans des aliments et que, récemment, des résultats de migration ou de libération dans les denrées à partir de matériaux au contact d'aliments, ou de textiles, ont fait l'objet de publications.

Bien que restant insuffisantes, les études visant à définir précisément la biodistribution et la toxicité des nanomatériaux et l'identification des paramètres physico-chimiques se sont multipliées au cours de ces dernières années. Certaines de ces études ont mis en évidence le fait que la voie d'exposition et l'espèce animale sont des paramètres susceptibles, comme dans le cas des composés chimiques classiques, de modifier la biocinétique et les effets toxicologiques. De même, toute modification de surface des nanomatériaux, comme par exemple celles survenant en présence de fluides biologiques lors de tests toxicologiques, sont un paramètre déterminant.

➢ Études de biocinétique

Les études de biocinétique ont permis de montrer que la persistance des nanomatériaux dans l'organisme peut varier en fonction des propriétés physico-chimiques qui influenceraient le contrôle du passage des barrières physiologiques (*cf.* Figure 4). De même, la composition de la *corona* (couronne de protéines et de lipides), qui enveloppe, même partiellement, les nanomatériaux, pourrait jouer un rôle dans le passage des barrières mais également dans le contrôle de l'absorption cellulaire ou encore de l'exocytose (externalisation des nanomatériaux) (Bashir M, Verma *et al.* 2012; Cedervall, Lynch *et al.* 2007; Lundqvist, Stigler *et al.* 2008; Monopoli, Åberg *et al.* 2012; Shrivastava, Nuffer *et al.* 2012; Zhang, Burnum *et al.* 2011).



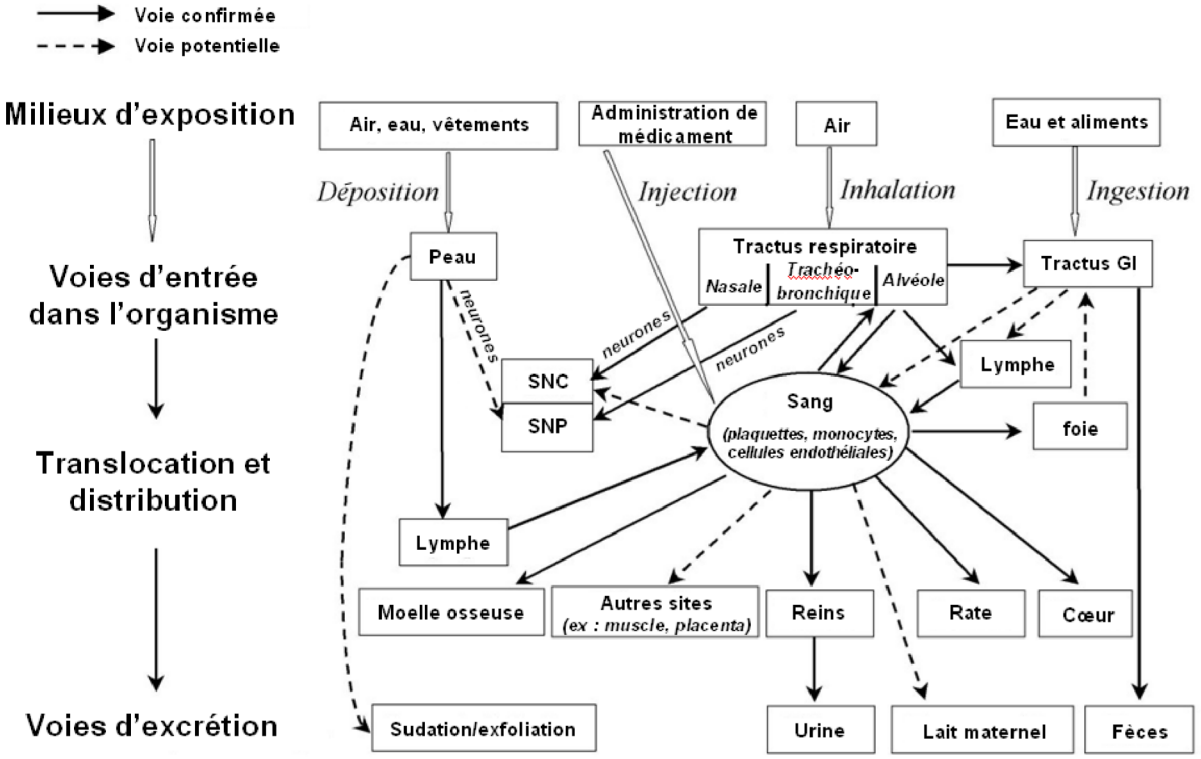
Source : Rauch (Rauch, Kolch *et al.* 2013)

Figure 4 : Paramètres physico-chimiques influençant l'absorption cellulaire des nanomatériaux

Ainsi, des études de plus en plus nombreuses prennent en compte non seulement les propriétés intrinsèques des nanomatériaux mais aussi celles qu'ils acquièrent en fonction de l'environnement dans lequel ils se trouvent (Fraga, Faria *et al.* 2013; Leite-Silva, Le Lamer *et al.* 2013; Li, Wang *et al.* 2013; McClements and Xiao 2012; Napierska, Thomassen *et al.* 2012; Prasad, Wallace *et al.* 2013; Sabbioni, Fortaner *et al.* 2014; Troncoso, Aguilera *et al.* 2012; Walkey and Chan 2012). Par exemple, le rôle du surfactant au niveau pulmonaire ou du mucus au niveau de diverses

muqueuses dans les interactions avec les nanomatériaux ainsi que les interactions avec les enzymes ou la flore microbienne des tissus au contact sont des sujets qui font l'objet de récentes publications afin de mieux qualifier l'exposition interne et les facteurs modulant les effets de cette exposition (das Neves, Rocha *et al.* 2012; Gasser, Wick *et al.* 2012; Mura, Hillaireau *et al.* 2011; Mwilu, El Badawy *et al.* 2013; Schleh, Kreyling *et al.* 2013; Schuster, Suk *et al.* 2013; Troncoso, Aguilera *et al.* 2012).

Deux types de barrières physiologiques doivent être distinguées (*cf.* Figure 5) : celles qui contrôlent le passage de l'organe primo-exposé vers le sang ou la lymphe (alvéolo-capillaire, cutanée, intestinale) et celles qui contrôlent le passage du sang vers les organes systémiques (hémato-encéphalique, placentaire, testiculaire). Les mécanismes gouvernant le passage de ces différentes barrières peuvent être distincts.



Source : traduit de (Oberdörster, Maynard *et al.* 2005)

Figure 5 : Biocinétique des nanoparticules.

Si de nombreuses voies d'absorption et de translocation (migration des particules à partir de leur site de déposition) ont été démontrées, induisant ainsi un risque systémique potentiel (Nel, Xia *et al.* 2013; Singh, Manshian *et al.* 2009), d'autres sont encore hypothétiques : par exemple depuis la circulation sanguine vers le système nerveux central (SNC) ou le placenta, du foie vers le tractus gastro-intestinal, etc. *(Oberdörster, Maynard et al. 2005)*. Pourtant, des articles récents ont démontré précisément la capacité pour des nanoparticules de TiO_2 ou encore des nanoparticules modèles de polystyrène de traverser la barrière placentaire, empêchant une embryogenèse normale (Hougaard, Jackson *et al.* 2010; Shimizu, Tainaka *et al.* 2009; Wick, Malek *et al.* 2010; Yamashita, Yoshioka *et al.* 2011) ou la barrière hémato-testiculaire (Yoshida, Hiyoshi *et al.* 2010). Ces résultats d'études animales sont associés à des doses importantes (≥ 0,1 mg). Ils posent néanmoins la question de la toxicité des nanomatériaux pour la reproduction. Globalement, les mécanismes de transport moléculaires responsables du transport des nanomatériaux vers les organes systémiques ne sont pas encore élucidés (Kulvietis, Zalgeviciene *et al.* 2011).

En ce qui concerne le passage des nanomatériaux vers le cerveau, trois voies ont été proposées : le transport axonal, le passage par les bulbes olfactifs ou encore le passage au travers de la barrière hémato-encéphalique après altération de ses propriétés par les nanomatériaux eux-mêmes ou dans le cas de pathologies (Simko and Mattsson 2010).

In fine, l'évaluation biocinétique doit permettre d'une part d'obtenir des informations sur l'exposition interne et sur les concentrations résiduelles des nanomatériaux dans les organes primo-exposés et systémiques, et d'autre part de déterminer les phénomènes de séquestration et de translocation (incluant l'accumulation, la rétention et la clairance[27] dans les organes secondaires). Une attention particulière devrait être portée sur les organes cibles potentiels riches en cellules du système réticulo-endothélial (macrophages et cellules des organes hématopoïétiques réticulaires qui jouent un grand rôle dans la phagocytose) tels que le foie, la rate, la moelle osseuse, les poumons, etc.

La connaissance du comportement particulier d'un nanomatériau dans un organisme entier permet également de réaliser des tests *in vitro* pour la recherche des effets et/ou des mécanismes d'action des nanomatériaux. En effet, il est possible alors de choisir à partir des résultats de l'évaluation biocinétique préalable les cellules spécifiques ou représentatives d'un organe cible ainsi que les concentrations maximales déterminées pour les systèmes testés.

Commentaires

Une des premières difficultés de l'analyse de biocinétique est la détection du nanomatériau dans le matériel biologique et la prise en compte de l'influence des modifications utilisées pour sa détection. En particulier, si un marquage des nanomatériaux (direct ou indirect, fluorescent ou radioactif), qui facilite la détection des nanomatériaux *in situ,* est effectué, il est nécessaire que celui-ci ne modifie pas significativement le comportement du nanomatériau une fois administré. Au-delà de la détection et de la mesure de la charge tissulaire au niveau d'un organe donné, la détermination de la forme et/ou de la taille sous laquelle est retrouvée le nanomatériau est essentielle. Il faut préciser que cette détermination peut s'avérer difficile et peut nécessiter des moyens matériels spécifiques. Des méthodes de détection quantitatives et utilisables pour des nanomatériaux associés à du matériel biologique doivent être disponibles. Ainsi, les études d'internalisation des nanomatériaux ont été favorisées par l'utilisation de nouvelles technologies, telles que la spectrométrie de masse des ions secondaires à temps de vol (TOF-SIMS) ou la microscopie confocale couplée à la spectrométrie Raman, notamment (Drescher, Giesen *et al.* 2012; Freese, Uboldi *et al.* 2012; Ingle, Dervishi *et al.* 2013; Malfatti, Palko *et al.* 2012; Sun, Chen *et al.* 2013).

Les nanomatériaux peuvent être absorbés par l'organisme et migrer vers d'autres organes, induisant un risque systémique potentiel. Le passage des nanomatériaux à travers certaines barrières biologiques a été vérifié (barrière alvéolo-capillaire par exemple), tandis que d'autres doivent être confirmés (passage à travers les barrières placentaires (TiO_2), hémato-testiculaires et hémato-encéphaliques). La capacité des nanomatériaux à franchir ces barrières et leur persistance dans l'organisme varient en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques, qui influence non seulement leurs propriétés intrinsèques mais aussi leur capacité d'interagir avec l'environnement dans lequel ils se trouvent.

➢ Effets toxiques

D'une façon générale, l'évaluation toxicologique d'un nanomatériau doit être réalisée de façon à couvrir la majorité des effets nocifs potentiels, en particulier la génotoxicité, la cancérogénicité, l'immunotoxicité, la reprotoxicité et la neurotoxicité. Cependant, la stratégie à mettre en œuvre

[27] La clairance est la capacité d'un tissu, d'un organe ou d'un organisme à éliminer une substance donnée d'un fluide corporel (le sang, la lymphe, etc.).

pour élucider leur toxicité devrait être adaptée selon les domaines d'utilisation et/ou les niveaux d'exposition.

Afin de valider les tests de toxicité dans les conditions expérimentales de chaque laboratoire, il est impératif de développer l'évaluation de nanomatériaux de référence.

Il est également indispensable de s'assurer que l'utilisation de concentrations trop importantes *in vitro* ou de niveaux de dose excessifs *in vivo* ne conduit pas à une interprétation erronée des résultats pour l'étude de différents critères (génotoxicité, etc.). Peu d'études de la réversibilité des effets sont disponibles qui permettraient de mettre en évidence le caractère réversible, persistant ou retardé de la toxicité, pour une période post-traitement d'une durée appropriée. Ces informations complémentaires peuvent s'avérer très utiles lors de l'interprétation des données toxicologiques et de fait, au moment de leur utilisation dans le cadre de l'évaluation des risques. Ainsi, les examens réalisés après une période de récupération peuvent démontrer un effet différé ou une régression voire une annulation des effets. L'absence de recherche de réversibilité des effets peut être à l'origine de différents biais dans l'interprétation et la conclusion d'études toxicologiques. En effet, avec l'apparition de signes cliniques importants (morbidité et/ou létalité) pendant cette période de recouvrement, les essais de réversibilité peuvent également indiquer que les doses testées étaient trop élevées, remettant ainsi en cause la pertinence des premiers effets observés.

Enfin, les nanomatériaux eux-mêmes ne doivent pas interférer avec les systèmes permettant d'évaluer leur toxicité. Par exemple, pour des essais de cytotoxicité en présence de nanomatériaux présentant un pouvoir oxydant, il est délicat d'utiliser le marqueur MTT[28] sensible à l'oxydation. En effet, dans ces conditions, le risque d'une surestimation de la survie cellulaire est possible (Lupu and Popescu 2013).

Études *in vitro*

Pour les essais *in vitro*, il apparaît nécessaire d'utiliser des modèles cellulaires appropriés, capables d'internaliser les nanomatériaux et pertinents pour mimer des conditions humaines d'exposition. Ainsi, le modèle cellulaire utilisé doit être représentatif de(s) l'organe(s) cible(s) : organes primo-exposés et/ou organes exposés après translocation déterminés lors des essais de biocinétique. Dans tous les cas, il est préférable d'utiliser des cellules d'origine humaine (Honma and Hayashi 2011) et de disposer d'un certain nombre d'informations telles que leur capacité d'endocytose et d'exocytose, leur capacité de réparation et d'apoptose, leur capacité à prendre en charge les formes réactives de l'oxygène, etc.

Au-delà de la sélection de la lignée cellulaire, les conditions expérimentales de culture peuvent également être modifiées et améliorées afin d'obtenir des systèmes plus proches d'exposition *in vivo*. Ainsi, récemment, les effets toxiques et cinétiques ont été évalués avec des systèmes d'exposition plus réalistes tels que la culture de cellules pulmonaires à l'interface air-liquide (Aufderheide, Halter *et al.* 2013; Mertes, Praplan *et al.* 2013; Mrakovcic, Absenger *et al.* 2013) ou avec des modèles cellulaires plus pertinents, notamment des systèmes de co-cultures (Hackenberg, Zimmermann *et al.* 2011; Klein, Hennen *et al.* 2011; Loo, Grigsby *et al.* 2012; Napierska, Thomassen *et al.* 2012).

Par ailleurs, quel que soit le système d'essai mis en œuvre, les interactions des nanomatériaux avec le système expérimental telles que l'affinité pour les protéines, pour certains nutriments, des facteurs de croissance, etc. doivent être prises en compte.

[28] Le MTT correspond au bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium).

Génotoxicité *in vitro*

Concernant le potentiel génotoxique, trois modes d'action peuvent être évoqués concernant les nanomatériaux : interaction directe avec l'ADN, interaction avec l'appareil mitotique ou encore production de radicaux libres, résultant ou non d'un processus inflammatoire (Gonzalez, Lison *et al.* 2008; Sargent, Shvedova *et al.* 2009).

Certains modèles standards de mutagenèse et de génotoxicité ne semblent pas totalement adaptés à l'étude des nanomatériaux, pour les raisons suivantes :

- interactions possibles des suspensions de nanomatériaux avec les systèmes d'essai utilisés, en particulier avec les différents types de milieux de culture supplémentés en sérums donc riches en protéines, gélose, etc. ;
- les doses élevées recommandées par les lignes directrices réglementaires de l'OCDE sont peu réalistes ;
- interférences avec des tests de cytotoxicité pour déterminer la gamme de concentrations ;
- effets génotoxiques secondaires possibles (Savolainen, Alenius *et al.* 2010; Warheit, Borm *et al.* 2007).

Par exemple, les bactéries utilisées dans le test d'Ames (ligne directrice OCDE 471) possèdent une paroi bactérienne qui reste infranchissable pour la majorité des nanomatériaux. Ce test n'est donc pas pertinent pour l'évaluation de la mutagenèse des nanomatériaux, en raison d'un risque élevé de faux négatifs (Balasubramanyam, Sailaja *et al.* 2010; Landsiedel, Kapp *et al.* 2009; Singh, Manshian *et al.* 2009).

A contrario, les tests de mutations géniques réglementaires pour les substances chimiques sur cellules de mammifères (OCDE 476), qui utilisent des cellules d'origine murine (L5178Y, CHO, V79) présentant certaines déficiences (enzymes de détoxification, p53, etc.), peuvent surestimer les effets observés et entraîner une évaluation erronée.

En revanche, étant donné que certains nanomatériaux sont capables d'induire des aberrations de chromosomes de type structurel (clastogénèse) mais également numérique (aneuploïdie) à l'image des nanotubes de carbone (Muller, Decordier *et al.* 2008), le test *in vitro* du micronoyau (OCDE 487) apparaît comme étant bien adapté pour mettre en évidence ces deux types d'effets, en s'assurant toujours au préalable que les nanomatériaux sont bien internalisés par les modèles cellulaires utilisés.

Études *in vivo*

Dans la mesure du possible, les études *in vivo* doivent être réalisées en appliquant le mode d'administration le plus réaliste, c'est-à-dire celui se rapprochant le plus de celui lié à la voie d'exposition humaine considérée. Si les effets toxiques consécutifs à une exposition pulmonaire ont été les plus largement recherchés (en particulier pour contribuer à l'évaluation des risques professionnels), les méthodes d'exposition des animaux ont évolué vers des systèmes plus réalistes que l'administration intratrachéale classique, avec la production d'aérosols et une exposition soit « *nose only* » soit de l'animal entier (Creutzenberg, Bellmann *et al.* 2012; Geraets, Oomen *et al.* 2012; Jeon, Yu *et al.* 2012).

De même, des expositions chroniques à faibles doses devraient être privilégiées. On note d'ailleurs une augmentation des publications relatant des études subchroniques *in vivo* et *in vitro* (Adachi, Yamada *et al.* 2013; Hackenberg, Zimmermann *et al.* 2011; Mrakovcic, Absenger *et al.* 2013; Sang, Zheng *et al.* 2012; Seok, Cho *et al.* 2013; Shahare and Yashpal 2013; Sun, Tan *et al.* 2012). En effet, l'administration de doses massives lors d'études de toxicité peut induire des effets toxiques non spécifiques du nanomatériau, difficilement extrapolables à une exposition humaine. Par exemple, beaucoup d'études ont utilisé une administration unique (intracavitaire ou pulmonaire) avec des doses dépassant le seuil de surcharge pulmonaire, entraînant une cytotoxicité puis une inflammation. La pertinence de ces effets observés est très contestable vis-à-vis des niveaux d'exposition humaine réels beaucoup plus faibles. Muller et Oberdörster (Muller, Decordier *et al.* 2008; Oberdörster, Elder *et al.* 2009) confirment que des niveaux de doses très

excessifs devraient être évités dans les études *in vivo*. Dans sa publication, Oberdörster (Oberdörster, Elder *et al.* 2009) critique à juste titre la pertinence des effets sur le système nerveux central observés par Wang J *et al* (Wang, Liu *et al.* 2008) à la suite de traitements réitérés en bolus[29] à raison de 7,5 mg de TiO_2 administré par voie intranasale chez la souris, correspondant à des doses excessives chez l'homme de 17,5 g.

Génotoxicité *in vivo* :

Les tests réglementaires de génotoxicité recommandés en première intention (OCDE 474 et OCDE 475) ciblent des cellules hématopoïétiques. Or, la moelle osseuse ne représente pas le tissu le plus exposé aux nanomatériaux, la pertinence de ces tests sur ce tissu est donc discutable. En revanche, la réalisation de tests de génotoxicité, comme le test des comètes (test d'altération primaire de l'ADN), ou le test des micronoyaux sur les organes cibles primo-exposés (exemples : intestin, côlon, pneumocytes (Muller, Decordier *et al.* 2008)) ou exposés après translocation (exemple : foie) est plus pertinente. Ces deux approches pour la détection de la génotoxicité des nanomatériaux ont été utilisées dans le cadre de l'action conjointe européenne Nanogenotox (*cf.* annexe 14). De plus, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa) a récemment publié des recommandations pour l'utilisation de tests des comètes *in vivo* en conditions alcalines (Efsa 2012) et l'OCDE est entré dans la phase de rédaction de sa ligne directrice qui devrait être rendue publique en 2014.

Parallèlement, l'inflammation, qui peut induire *in vivo* une génotoxicité secondaire (exemple du TiO_2, (Trouiller, Reliene *et al.* 2009)) et être à l'origine de processus de cancérogenèse ((Kundu and Surh 2008), doit également être recherchée, par exemple par le dosage de médiateurs et/ou de marqueurs pro-inflammatoires, le dénombrement des macrophages, etc. Ces informations peuvent s'avérer nécessaires *a priori* pour le choix des doses à tester et/ou *a posteriori* pour discuter les résultats sur le plan mécanistique.

Encore peu d'études *in vivo* de toxicité pour le système nerveux ou la reproduction sont disponibles. Concernant la cancérogénèse, très peu de publications sont disponibles, mais elles rapportent des effets avec des nanoparticules de cobalt, de nickel et les nanotubes de carbone (Hansen, Clermont *et al.* 2006; Poland, Duffin *et al.* 2008; Sakamoto, Nakae *et al.* 2009; Takagi, Hirose *et al.* 2008).

Des effets génotoxiques de plusieurs nanomatériaux ont été mis en évidence *in vitro* (NTC, ZnO) et *in vivo* (NTC, TiO_2). Cette génotoxicité peut être directe, *via* l'interaction des nanomatériaux avec l'ADN ou avec l'appareil mitotique, ou liée à la production de radicaux libres résultant ou non d'un processus inflammatoire. Bien que peu d'études soient disponibles sur le sujet, des effets cancérogènes ont également été mis en évidence chez l'animal exposé à des nanomatériaux tels que les nanotubes de carbone et les nanoparticules de cobalt et de nickel. Toutefois, les études à faible dose et dans des conditions d'exposition proches de l'exposition humaine sont encore trop rarement accomplies et doivent être privilégiées. Encore peu d'études *in vivo* de toxicité pour le système nerveux ou la reproduction sont disponibles.

[29] Le bolus correspond à une administration en une seule fois de la dose de médicament ou de produit, ici administration unique deTiO_2 par voie intranasale.

Toxicité pour le système immunitaire

Compte tenu de leur structure et de leurs propriétés uniques, les nanomatériaux peuvent potentiellement interagir spécifiquement avec le système immun et être capables de modifier les réponses immunes (Afssaps 2011).

La taille est un paramètre particulièrement important dans la reconnaissance des nanomatériaux par les cellules immunitaires (dendritiques ou macrophages notamment). Il est souvent mentionné que l'efficacité de phagocytose est moindre pour des nanomatériaux par rapport à des particules plus grosses. Toutefois, d'autres voies d'internalisation existent. Ainsi, la reconnaissance des nanomatériaux par des récepteurs de type « piège » (sur certaines cellules du système immunitaire) peut induire la libération de cytokines à l'origine d'une réponse inflammatoire pulmonaire. La matière sous forme de particules peut posséder des propriétés adjuvantes qui peuvent conduire à une exacerbation ou à une modification du type de réponse immunitaire à un antigène donné (réponse Th1 *vs* Th2) et alors induire des réactions d'hypersensibilité ou d'allergie (Afssaps 2011).

L'absorption de nanomatériaux ou leur reconnaissance par les cellules dendritiques humaines peut également conduire à des phénomènes d'immunosuppression (Afssaps 2011). Enfin, les nanomatériaux sont théoriquement capables de modifier les antigènes du soi et conduire à des manifestations auto-immunes. Néanmoins, si des nanomatériaux sont capables d'interagir avec le système immunitaire, d'une manière bénéfique ou délétère, les détails mécanistiques sur ces interactions sont rares.

L'évaluation de l'immunomodulation, voire du potentiel immunotoxique des nanomatériaux est donc recommandée, en particulier pour des expositions pulmonaires, mais le manque de lignes directrices appropriées ajoute à la complexité de la problématique (Hussain, Vanoirbeek *et al.* 2012). Parmi les biomarqueurs possibles de l'immunotoxicité, les cytokines qui exercent des fonctions de médiation et de régulation de la réponse immunitaire peuvent être utilisées à condition d'être spécifiques (Elsabahy and Wooley 2013).

Compte tenu de leur structure et de leurs propriétés uniques, les nanomatériaux peuvent potentiellement interagir spécifiquement avec le système immun et être capables de modifier les réponses immunes. Des effets adjuvants, une réaction inflammatoire ou au contraire des phénomènes d'immunosuppression ont été observés avec certains nanomatériaux.

Toxicité pour le développement du système nerveux

La présence avérée de réponses inflammatoires élevées, des niveaux accrus de stress oxydatif, d'altérations de la fonction neuronale et des changements dans la morphologie des cellules chez les animaux adultes suggère que l'exposition aux nanomatériaux pourrait provoquer une toxicité pour le développement du système nerveux, en particulier du fait de la plus grande vulnérabilité du cerveau en développement. Une revue récente a examiné les résultats actuels publiés des différents effets neurotoxiques des nanomatériaux sur le développement afin d'identifier des lacunes pour les futures évaluations des risques (Powers, Bale *et al.* 2013). Alors que moins de 10 études sur les animaux ont évalué la neurotoxicité développementale, des preuves limitées suggèrent que l'exposition *in utero* et postnatale aux nanomatériaux est possible, avec des résultats indiquant des changements dans la plasticité synaptique, l'expression des gènes et le neurocomportement. Bien que les données disponibles ne soient pas assez robustes pour parvenir à des conclusions sur les risques neurocomportementaux suite à une exposition à des nanomatériaux, elles indiquent que l'étude approfondie du potentiel toxique pour le développement du système nerveux est justifiée.

Des preuves limitées suggèrent que l'exposition *in utero* et postnatale aux nanomatériaux est possible, avec des résultats indiquant des changements dans la plasticité synaptique, l'expression

des gènes et le neurocomportement. Des études plus robustes sont cependant nécessaires afin de permettre l'évaluation des risques neurocomportementaux suite à une exposition à des nanomatériaux.

➢ Nouvelles approches

Les approches globales « omiques » (génomique, protéomique, métabolomique) ont également été récemment utilisées pour déterminer les mécanismes d'action mis en jeu et des signatures d'effet (Cui, Liu *et al.* 2012; Dong, Choi *et al.* 2013; Gui, Sang *et al.* 2013; Li, Ze *et al.* 2013; Schnackenberg, Sun *et al.* 2012). Dans le cadre de composés chimiques classiques, ces méthodes constituent plutôt un complément d'étude (élucidation d'un mécanisme d'action) ou peuvent être utilisées en tests de haut débit (« *screening* ») mais ne peuvent en aucun cas se substituer aux méthodes réglementaires utilisées en routine pour les substances chimiques.

Concernant les nanomatériaux, des essais *in vitro* de toxicité rapides et innovants sont actuellement mis en œuvre, généralement dans le cadre de plateformes haut débit à visée de « *screening* » (Nel, Xia *et al.* 2013). Parmi les critères de toxicité recherchés, on retrouve des marqueurs de viabilité et de prolifération cellulaires, de métabolisme, de génotoxicité (exemple : γH2AX, (Sergent, Paget *et al.* 2012)), d'internalisation de nanomatériaux, etc. (Fruhwirth, Fernandes et al. 2011).

Des travaux visant à élaborer des outils numériques capables de prédire des événements biologiques induits par les nanomatériaux « à partir de leur structure et de leurs propriétés physico-chimiques » (Fourches, Pu *et al.* 2010; Fourches, Pu *et al.* 2011) inspirés des utilisations de modèles QSAR[30] ont été mis en œuvre récemment (Epa, Burden *et al.* 2012; Riego-Sintes 2012; Winkler, Mombelli *et al.* 2013; Xia, Monteiro-Riviere *et al.* 2011; Yanamala, Kagan *et al.* 2013). Néanmoins, l'approche prédictive *in silico* par l'utilisation de modèles QNAR (« *Quantitative Nanostructure-Activity Relationship* ») n'est, à ce jour, pas considérée comme une méthodologie suffisamment fiable du fait de la très grande diversité de structures et de l'insuffisance des données *in vivo* et *in vitro* sur lesquelles les algorithmes peuvent s'appuyer (Winkler, Mombelli *et al.* 2013).

Conclusion

Il ressort de l'analyse des études *in vivo* et *in vitro* sur la toxicité des nanomatériaux que ceux-ci sont capable de pénétrer dans l'organisme et d'être distribués dans différents organes avec une durée de rétention plus ou moins longue. Si des effets toxiques sont démontrés lors de l'exposition avec certains nanomatériaux (génotoxicité, cancérogénèse induites par les nanotubes de carbone, le nickel ou le cobalt), d'autres effets probables doivent être confirmés.

Bien que parmi l'ensemble des études disponibles, plusieurs puissent être critiquables en raison des niveaux de doses élevés, des modes d'administration des nanomatériaux peu réalistes par rapport à l'exposition humaine, ou encore des modèles cellulaires utilisés parfois peu pertinents, les effets toxiques mis en évidence justifient la réalisation d'études plus approfondies. Une attention particulière doit être portée sur les modèles expérimentaux utilisés et le *design* des expérimentations. De plus, le développement de nanomatériaux de référence est crucial afin de valider les tests de toxicité dans les conditions expérimentales de chaque laboratoire.

[30] L'utilisation de modèles « *Quantitative structure–activity relationship* » (QSAR *models*) » s'est fortement développée principalement dans l'industrie pharmaceutique. Ces modèles cherchent à corréler une structure moléculaire portant des fonctions chimiques spécifiques à un effet bien déterminé comme l'activité biologique ou la réactivité chimique d'une molécule ou d'une protéine.

4.2.3 Ecotoxicité

Les nanomatériaux sont susceptibles d'affecter les différents compartiments physiques (atmosphère, eau, sols, sédiments) ou biologiques de l'environnement. Le nombre de travaux visant à évaluer l'écotoxicité des nanomatériaux s'est considérablement accru ces cinq dernières années. Ces études ont principalement été menées en milieu aquatique (Wong, Leung *et al.* 2013), majoritairement en eau douce. Seuls quelques travaux ont été réalisés dans l'eau de mer. Du fait de la complexité des techniques à mettre en œuvre pour permettre une caractérisation des nanomatériaux dans le sol et les sédiments, peu de travaux sont actuellement disponibles à ce sujet. Ces travaux présentent pourtant une pertinence écologique élevée au regard des propriétés d'agrégation et d'agglomération puis de sédimentation des nanomatériaux dans l'atmosphère et dans les milieux aquatiques. Les études de transferts des nanomatériaux dans les différents maillons de la chaîne alimentaire qui pourraient être à l'origine de la contamination de ses plus hauts niveaux (incluant l'homme) n'en sont pour le moment qu'à leurs prémices (Ferry, Craig *et al.* 2009; Lowry, Espinasse *et al.* 2012). Les quelques travaux sur ce sujet ont été conduits avec des chaînes alimentaires courtes (modèle prédateur-proie) (Wong, Leung *et al.* 2013; Zhu, Wang *et al.* 2010). Récemment, une réduction de la diversité et des modifications de la structure des communautés bactériennes du sol exposées à des nanoparticules d'or et de dioxyde de titane a été observée (Nogueira, Lopes *et al.* 2012). Dans toutes ces études, la bioamplification des nanomatériaux demeure incertaine.

Les voies d'exposition (contact direct avec la peau, branchies ou ingestion) des organismes aux nanomatériaux diffèrent selon les espèces considérées (ex : algues, mollusques, crustacés, poissons, organismes du sol). L'adsorption des nanomatériaux à la surface des micro-organismes comme les bactéries et la génération de substances réactives de l'oxygène peuvent endommager les membranes cellulaires, facilitant ainsi l'entrée de nanoparticules à l'intérieur de la cellule, responsables de la toxicité. Les vertébrés aquatiques, comme les poissons, peuvent être exposés aux nanomatériaux par ingestion directe ou par l'entrée des nanomatériaux à travers les cellules épithéliales de la peau et des branchies. Les organismes du sol comme les vers sont également exposés par contact direct et/ou ingestion de particules du sol.

De manière générale, parmi les effets toxiques sub-létaux les plus fréquemment rapportés, on peut mentionner au niveau sub-individuel le stress oxydant et la génotoxicité et au niveau individuel des retards de croissance, des anomalies et/ou malformations dans le développement ou encore la reproduction (Wong, Leung *et al.* 2013).

Toutefois, de nombreuses incertitudes demeurent et peuvent donner lieu à des divergences d'interprétation.

Des résultats contradictoires peuvent en partie être attribués à des considérations d'ordre méthodologique. Notamment, il n'existe pas de protocoles standardisés pour conduire des tests d'écotoxicité avec les nanomatériaux. Nous avons déjà mentionné qu'il n'est pas possible d'imaginer un protocole standard valable pour tous les nanomatériaux. La variabilité des résultats est aussi liée à la combinaison de la variabilité des modèles biologiques et de celle de l'origine (méthode de synthèse, post-traitements) des nanoparticules. Une revue récente (Handy, van den Brink *et al.* 2012) fait état des différentes conditions à respecter pour conduire des tests d'écotoxicité avec les nanomatériaux. Des publications (*cf.* (Stone, Nowack *et al.* 2010) précisent les différentes caractéristiques physico-chimiques des nanomatériaux qui doivent être mesurées, notamment en sortie de synthèse (état brut), ou encore dans le milieu de dispersion initial. Cependant, peu de travaux ont fourni une caractérisation complète de la distribution des tailles, de l'état d'agglomération de la chimie de surface et de la charge des nanomatériaux dans le milieu d'exposition et de l'évolution de la spéciation[31] dans les milieux récepteurs, en particulier au niveau cellulaire, d'un organe ou de l'organisme. Or, de nombreuses modifications de ces

[31] La spéciation correspond à la distribution d'un élément entre ses différentes formes physico-chimiques dans un milieu donné.

paramètres peuvent survenir lorsque les nanomatériaux sont transférés depuis leur milieu de dispersion (eau déionisée dans la majorité des cas) dans le milieu test (ex : sédiment, eau douce, eau de mer) et au sein des organismes récepteurs. Les modifications de ces paramètres en fonction de facteurs abiotiques (exemples : salinité, teneur en oxygène, température) et biotiques (ex : matière organique naturelle, interactions avec les bactéries) peuvent modifier la biocinétique, la biodisponibilité et l'excrétion ainsi que la toxicité vis-à-vis des organismes par des mécanismes qui sont loin d'être élucidés. Par exemple, la présence d'ion sulfure dans le milieu va transformer Ag° et Ag^{+} en Ag_2S, lui conférant ainsi une toxicité faible ou nulle aux concentrations prévisibles dans l'environnement (Levard, Hotze *et al.* 2012).

5 Méthodes d'évaluation des risques

5.1 Limites des méthodes classiques d'évaluation des risques sanitaires et environnementaux

Quel que soit le secteur concerné (travail, consommation, environnement, alimentation), l'évaluation quantitative des risques sanitaires est classiquement basée sur l'identification des dangers, la définition de relations dose-réponse, le repérage et l'évaluation des expositions et enfin la caractérisation des risques, résultant de l'exposition à un danger.

Dans le cas des nanomatériaux, malgré les progrès effectués ces dernières années, le niveau de connaissance sur les expositions (*scénarii* d'exposition, données métrologiques) et les dangers (toxicité, écotoxicité) est encore insuffisant pour conduire ce type de démarche dans son intégralité.

Les dangers des nanomatériaux sont particulièrement difficiles à identifier et caractériser, compte tenu notamment :

- de la diversité des nanomatériaux existants ;
- du manque de données sur les effets chez l'homme (études épidémiologiques en particulier) ;
- du manque de protocoles d'étude à la fois adaptés et normalisés ;
- de la caractérisation physico-chimique souvent insuffisante des matériaux étudiés, ce qui bien souvent ne permet pas de comparer les résultats des différentes études entre eux ;
- des nombreux paramètres susceptibles d'influencer les effets biologiques des nanomatériaux ;
- des incertitudes concernant le franchissement de certaines barrières biologiques ;
- de la complexité et de la compréhension encore imparfaite des mécanismes impliqués dans la toxicité des nanomatériaux ;
- de l'absence de modèles prédictifs de toxicité validés, en substitution à l'expérimentation animale.

La caractérisation du danger de chaque nanomatériau, au cas par cas, même si elle est justifiée au vu de certains de ces éléments, semble cependant peu raisonnable à mettre en œuvre compte tenu des délais qu'elle impliquerait (nombre de nanomatériaux élevé et connaissances lacunaires) et des problèmes générés par l'utilisation d'animaux de laboratoires à très grande échelle (éthiques, économiques, etc.).

La représentativité des nanomatériaux étudiés ainsi que la pertinence des doses utilisées dans les études expérimentales par rapport aux expositions réelles posent aussi question. En effet :

- les effets observés lors des tests en (éco)toxicité sont difficilement interprétables, car les doses sont parfois trop élevées (par exemple mort d'un rat par étouffement à la suite d'une inhalation et non à cause de la toxicité du nanomatériau) ;
- par ailleurs, des effets (éco)toxiques peuvent être constatés à faible dose, alors qu'à dose plus élevée, aucun effet n'est observé.

L'identification et l'évaluation des expositions se heurtent également à un certain nombre de difficultés, notamment du fait :

- du difficile repérage des nanomatériaux et des produits en contenant, susceptibles d'en libérer au cours de leur cycle de vie (vieillissement, usinage, etc.) ;
- de la difficulté à mettre en routine des méthodes de prélèvement et de caractérisation des expositions ;
- du manque de données sur les *scénarii* d'exposition ;
- de l'absence de consensus concernant la méthode de mesure à utiliser et sur les paramètres physico-chimiques à prendre en considération (composition chimique, masse, surface, nombre, etc.) ;
- de la difficulté à distinguer les nanomatériaux des particules ultra-fines déjà présentes dans l'atmosphère (bruit de fond ambiant) ;
- de l'absence d'indicateur biologique d'exposition validé.

Pour toutes ces raisons, la démarche conventionnelle d'évaluation des risques montre ses limites dans le cas des nanomatériaux. Ceci justifie, au moins transitoirement, l'utilisation de méthodes alternatives (notamment d'approches qualitatives).

5.2 Méthodes alternatives d'évaluation des risques sanitaires pour les nanomatériaux

Comme indiqué précédemment, et compte tenu des connaissances encore limitées sur la toxicité des nanomatériaux et sur les niveaux d'exposition, il n'est donc pas possible d'appliquer des méthodes d'évaluation des risques quantitatives. En conséquence, d'autres méthodes sont proposées. Les méthodes qualitatives d'évaluation des risques tentent de hiérarchiser les risques afin de fournir au gestionnaire des pistes d'actions de prévention. Elles sont fondées sur des cotations du danger et des facteurs d'exposition, définies selon des classes, les résultats étant estimés en niveaux de risques.

Ainsi, plusieurs démarches alternatives d'évaluation des risques sont actuellement disponibles.

Ces démarches ont été conçues pour répondre à des finalités distinctes (ex : aide à la prévention des risques professionnels, hiérarchisation de risques pour des nanoproduits, etc.). Elles s'appliquent à des objets spécifiques (ex : nanomatériaux, nano-produits, nanoparticules uniquement, etc.) en fonction de cibles différentes (ex : consommateur, population générale, travailleur, etc.). Le principe de fonctionnement et la logique de mise en œuvre diffère donc sensiblement d'une démarche à l'autre.

Parmi les méthodes d'évaluation ou d'aide à la gestion analysées, les avantages et inconvénients de celles jugées les plus pertinentes par le groupe de travail ont été estimées puis résumés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : résumé des avantages et inconvénients d'une sélection de méthodes d'évaluation des risques et d'un outil de gestion adaptés aux nanomatériaux

Méthode d'évaluation	Avantages	Inconvénients
Lux Research – 2005 (Lux Research 2005) *A prudent approach to Nanotech Environmental, Health, and Safety Risks*	• Vision synthétique, communication. • Applicable aux nano-produits.	• Problèmes méthodologiques majeurs pour l'estimation du potentiel toxique (cotations fixées par « familles » de nanomatériaux, pas de prise en compte du cycle de vie). • Système de cotation peu explicite. • Pas de possibilité d'actualiser les paramètres utilisés. • Pas d'évaluation de la toxicité, ni du risque, à chaque étape du cycle de vie. • Pas d'évaluation des incertitudes.

Méthode d'évaluation	Avantages	Inconvénients
DuPont - 2007 (DuPont 2007) *NanoRisk Framework*	• Recensement des paramètres pertinents en nombre et en qualité pour une évaluation du risque au cours du cycle de vie. • Grille support récapitulative des données disponibles. • Prise en compte des coûts et du temps pour l'évaluation.	• Référentiel et non une méthode d'évaluation structurée. • Pas de prise en compte des incertitudes.
Paik - 2008 (Paik, Zalk *et al.* 2008) *Control banding tool for risk level assessment and control of nanoparticle exposures*	• Démarche simple (cotation de paramètres) et structurée. • Niveau de danger : intégration de données robustes (données toxicologiques du nanomatériau) et d'autres données alternatives (données relatives au matériau « parent » et propriétés physicochimiques du nanomatériau). • L'indisponibilité de données n'est pas bloquante (majoration au ¾).	• Finalités divergentes : outil destiné à la maîtrise des risques dans le cadre professionnel et plus adapté à la problématique des nanomatériaux que celle des nano-produits. • Part de subjectivité de l'utilisateur introduite dans l'attribution des scores aux divers paramètres. • Critères insuffisant pour la bande d'exposition (pas de prise en compte de la matrice du nanomatériau ni des processus). • Pas de distinction des voies d'exposition / compartiments environnementaux. • Pas d'évaluation des incertitudes.
FOPH-FOEN - 2011 (FOPH-FOEN 2013) *Grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques*	• Méthode de cotation du risque structurée (questionnaire à réponses fermées). • Méthode de cotation des incertitudes. • Prise en compte de données « pire cas » de façon complémentaire. • Méthode déjà testée et actualisée en conséquence. • L'indisponibilité de données n'est pas bloquante (majoration max).	• Finalités divergentes : plus adapté à la problématique des nanomatériaux que celle des nano-produits et ne permet pas de hiérarchisation (seulement 2 niveaux de risque). • Nombre de critères insuffisant, notamment pour le niveau de danger (pas de données toxicologiques). • Pas de distinction des voies d'exposition / compartiments environnementaux. • Pertinence des seuils proposés ?
Anses - 2011 (Anses 2011a) *Gestion graduée des risques sanitaires* (control banding)	• Démarche simple et structurée. • Niveau de danger : intégration de données robustes (données toxicologiques du nanomatériau) et d'autres données alternatives (données relatives au matériau « parent » et propriétés physicochimiques du nanomatériau).	• Finalités divergentes : outil destiné à la maîtrise des risques dans le cadre professionnel et plus adapté à la problématique des nanomatériaux que celle des nano-produits. • Part de subjectivité de l'utilisateur introduite via les paramètres physicochimiques (solubilité et réactivité du nanomatériau). • Critères insuffisant pour la bande d'exposition (pas de prise en compte de la matrice du nanomatériau ni des processus. • Pas de distinction des voies d'exposition / compartiments environnementaux. • Pas d'évaluation des incertitudes.

Méthode d'évaluation	Avantages	Inconvénients
Hansen - 2012 (Hansen, Baun *et al.* 2011) *NanoRiskCat*	• Finalités convergentes : méthode spécifique à l'évaluation des nanoproduits. • Démarche structurée et simple. • Rendu synthétique possible et traçabilité des résultats. • Lien avec catégories de REACh. • L'indisponibilité de données n'est pas bloquante (incrémentation du niveau de danger/exposition).	• Expression de niveaux de potentiels de danger/exposition, pas de risque. • Pas de distinction des voies d'exposition / compartiments environnementaux. • Catégories REACh adaptées ? • Pas d'évaluation des incertitudes.

Il faut remarquer que l'approche proposée par l'Anses, dans le Tableau 6, bien que basée sur la logique de caractérisation du danger et l'évaluation de l'exposition, propose des recommandations de prévention. Cet outil se trouve alors à la frontière avec la gestion des risques.

Par ailleurs, l'Anses s'est autosaisie en 2011 afin de développer une méthode pragmatique d'évaluation des niveaux de risques sanitaires et environnementaux pour des produits de la vie courante contenant des nanomatériaux. Ces travaux actuellement en cours visent à produire une méthode semi-quantitative permettant d'apprécier :

- des niveaux d'exposition et de danger associés à leurs usages ;
- une interprétation de ces résultats en matière de niveaux de risques sanitaires ;
- des niveaux de confiance à accorder à chacun de ces résultats.

Le groupe de travail chargé de ces travaux développe ainsi actuellement une approche intermédiaire en s'appuyant sur les points forts de chacune de ces méthodes analysées, et en tentant d'apporter une solution pratique aux points critiques identifiés.

6 Réduction de l'exposition aux nanomatériaux

Les risques sanitaires liés aux produits contenant des nanomatériaux manufacturés sont encore aujourd'hui très difficiles à évaluer. L'information des consommateurs sur la présence de nanomatériaux manufacturés dans ces produits est par ailleurs très limitée.

Concernant certains utilisateurs professionnels (producteurs par exemple), de meilleures connaissances de l'exposition et des caractéristiques physico-chimiques des nanomatériaux permettent d'évaluer qualitativement le risque, et donc de construire des stratégies de réduction de l'exposition.

Les stratégies de réduction d'exposition et les bonnes pratiques de travail à mettre en place dans les entreprises et les laboratoires concernés devraient être conçues et mises en œuvre, pour le moment, au cas par cas. Elles visent à réduire l'exposition des salariés au niveau le plus bas possible. .Elles reposent principalement sur la limitation des expositions professionnelles (Ricaud and Witschger 2012) : niveau d'exposition, durée d'exposition, nombre de salariés exposés, etc.

Concrètement, il s'agit de définir et de mettre en place des pratiques de travail sécurisées et adaptées en fonction des résultats de l'évaluation des risques. Elles sont amenées à évoluer au fur et à mesure de la publication d'informations validées sur les dangers des nanomatériaux pour la santé et la sécurité. Ces pratiques s'apparentent aux recommandations pour toute activité exposant à des agents chimiques dangereux. Elles ont une importance particulière en raison de la grande capacité de persistance et de diffusion (aérosolisation et dispersion) des nanomatériaux dans l'atmosphère des lieux de travail.

Dans ce contexte, une attention particulière doit être portée aux nanomatériaux pour lesquels peu de données toxicologiques sont disponibles ou pour lesquelles les premières recherches démontrent des effets toxiques, notamment chez l'animal.

Les principales voies de la démarche de réduction d'exposition reposent sur le principe hiérarchique de mise en œuvre des moyens de prévention, à savoir le principe STOP (Substitution, Technologie, Organisation, Protection) déjà présenté dans le rapport de l'Agence publié en 2008 (Afsset 2008). Ces mesures sont notamment les suivantes :

Substitution

- modifier le procédé ou l'activité de façon à ne plus produire ou utiliser les nanomatériaux, ou remplacer les nanomatériaux par des substances non-nanométriques ne présentant aucun effet connu sur la santé ;
- optimiser ou modifier certains procédés ou modes opératoires particulièrement exposants : fabriquer ou utiliser les nanomatériaux sous forme liquide ; éliminer certaines opérations critiques telles que le transvasement, la pesée, l'échantillonnage, etc. ; limiter les quantités de nanomatériaux manipulées ; etc.

Technologie (ou encore mesures collectives)

- optimiser le procédé pour obtenir un niveau d'empoussièrement aussi faible que possible afin de limiter les expositions : privilégier les systèmes clos, les procédés mécanisés et les opérations automatisées ;
- capter les nanomatériaux émis à la source : en laboratoire, installer des enceintes ventilées (boites à gants, sorbonnes ou dispositifs à flux laminaire) et en atelier, mettre en place une ventilation par aspiration localisée (anneau aspirant, table aspirante, dosseret aspirant, etc.),

- nettoyer régulièrement les sols et les surfaces de travail (à l'aide de linges humides ou d'un aspirateur équipé de filtres à très haute efficacité, de classe supérieure à H13) (Ricaud, Chazelet *et al.* 2011) ;
- filtrer l'air avant rejet à l'extérieur des bâtiments : utiliser des filtres à air à très haute efficacité dits « absolus » de classe supérieure à H13 selon la norme NF EN 1822-1.

Organisation

- délimiter, signaliser et restreindre la zone de travail aux seuls salariés directement concernés ;
- collecter et traiter les déchets (conditionner les déchets dans des sacs étanches, fermés et étiquetés puis les acheminer vers un centre d'élimination de classe 1, vers un incinérateur ou un four cimentier).

Protection (mesure de protection individuelle)

- employer un équipement de protection individuelle si les mesures de protection collective s'avèrent insuffisantes : porter un appareil de protection respiratoire filtrant (filtre de classe P3) ou isolant et, selon la durée des travaux, une combinaison à capuche jetable ou une blouse contre le risque chimique de type 5 et des gants étanches ;
- en complément, il s'agira également dans un processus d'amélioration continue de la performance des moyens mis en œuvre de :
    - former et informer les salariés exposés sur les risques potentiels et les mesures de prévention en l'état des connaissances ;
    - assurer une traçabilité des expositions des opérateurs, c'est-à-dire noter et conserver toutes les informations pertinentes relatives à leur exposition ;
    - analyser et exploiter les incidents et accidents survenus ;
    - mettre en place un suivi médical des travailleurs potentiellement exposés.

7 Axes de progrès pour une évaluation des risques sanitaires et environnementaux liés aux nanomatériaux manufacturés

La variété des approches d'évaluation des risques référencées dans les chapitres précédents illustre les difficultés soulevées par la problématique des risques incertains. Certaines méthodes alternatives d'évaluation (inspirées par exemple du *control banding*) opèrent à cheval sur la frontière entre évaluation et gestion des risques (CPP 2010). Un tel brouillage des frontières entre l'évaluation et la gestion est-il propre aux nanomatériaux ou bien, plus largement, représente-t-il un effet corrélé de la prise en considération croissante des risques incertains ? Cette évolution a, en toute hypothèse, fait l'objet de travaux de sociologie qu'il convient de prendre en compte. Ces travaux suggèrent qu'un focus trop fort, en présence de risques incertains, sur les aspects scientifiques des incertitudes constatées, peut aboutir à une gestion inappropriée des risques en question (Borraz 2008). En ce sens, il semble important de souligner que l'Anses a, parallèlement au groupe d'experts sur les nanomatériaux, mis en place un Comité de dialogue « Nanomatériaux & Santé ». Ce comité permet un échange entre l'expertise réalisée à l'Agence et les groupes d'intérêts représentés. Il est ainsi susceptible d'éclairer l'agence sur l'ensemble des types d'incertitudes attachées au développement des nanomatériaux, ce qui constitue un complément de réponse à la problématique de l'évaluation des risques incertains.

7.1 Analyse des incertitudes

L'identification et la caractérisation des incertitudes dans l'évaluation des risques fait l'objet d'une littérature abondante, c'est particulièrement le cas avec les nanomatériaux. Différentes définitions et approches ont été proposées, selon notamment que l'on considère la nature des incertitudes et leurs dimensions quantitatives et/ou qualitatives. Certains auteurs (Wickson, Gillund *et al.* 2010) soulignent que le manque de connaissances (susceptible d'être comblé), qui pose des difficultés pour appliquer la démarche conventionnelle d'évaluation des risques (CPP 2010), n'est pas le seul élément incertain, mais que se conjuguent des incertitudes à la fois d'ordre épistémique (liées aux connaissances) et d'ordre ontologique (liées à l'essence même des nanotechnologies), nécessitant des méthodes d'évaluation et de gouvernance renouvelées et élargies (Senjen and Hansen 2011), en application de stratégies de précaution (SRU 2011).

Selon la typologie proposée par Wickson *et al* (Wickson, Gillund *et al.* 2010) :

- les formes quantitatives de l'incertitude (prise au sens très large) recouvrent les notions de *risque* (probabilité calculable de réalisation d'un effet indésirable connu) et d'*incertitude* (probabilité difficilement calculable faute d'informations ou de connaissances d'un effet indésirable) ;
- les formes qualitatives de l'incertitude, elles, relèveraient de 3 registres distincts :
    - l'*indétermination* (le caractère partiel et conditionnel des connaissances mobilisées lors d'approches réductionnistes ne met pas à l'abri de « surprises ») ;
    - l'*ambiguïté* (les diverses modalités de production et d'interprétation des connaissances ne sont pas exemptes de valeurs et peuvent amener à des conclusions divergentes voire contradictoires) ;
    - l'*ignorance* (*unknown :* l'effet indésirable n'est même pas connu et par conséquent ne peut être envisagé ni *a fortiori* calculé).

Pour Ren et Roco (IRGC 2006), la typologie des risques (et des incertitudes qui s'y rapportent) est resserrée autour de quatre situations couvrant les générations successives de nanotechnologies[32] et l'on peut organiser selon 2 catégories :

- d'une part les risques *simples* et les risques *complexes*, qui restent potentiellement probabilisables sous réserves d'acquisition d'un minimum de connaissances sur les dangers et les expositions ainsi que d'éclairages de type sociétal et socio-économiques ;
- d'autre part les risques *incertains* et les risques *ambigus* qui justifieraient des modes d'évaluation et de gouvernance plus particuliers. Les nanomatériaux manufacturés s'inscriraient selon ces auteurs dans la première catégorie.

Au-delà des divergences d'approche sur les modes de gouvernance des risques à promouvoir, le déficit des connaissances fait consensus. L'inadéquation des méthodes conventionnelles d'évaluation des risques est reconnue (Grieger, Hansen *et al.* 2013), de même que la nécessité de caractériser les incertitudes dans l'espoir de parvenir à corriger progressivement certaines lacunes. Il a par exemple été estimé que la seule évaluation de la toxicité des nanomatériaux actuellement présents sur le marché aux États-Unis pourrait, selon divers *scenarii*, coûter (en R&D) entre 250 millions et 1,2 milliards de dollars et nécessiter entre 30 et 50 ans (Choi, Ramachandran *et al.* 2009).

Une analyse des incertitudes scientifiques et du déficit de connaissances concernant les risques potentiels pour l'environnement, la santé et la sécurité liés aux nanomatériaux (Grieger, Hansen *et al.* 2009) souligne les multiples limitations à conduire des évaluations quantitatives de risques et le caractère prématuré des résultats qui pourraient en découler. Tant la localisation, que le niveau et la nature des incertitudes sont multiples. Les défauts de connaissance à combler en priorité seraient les suivants, nonobstant les délais et ressources nécessaires pour y parvenir :

- évaluation et mise au point de matériels de détection et d'instruments de mesure ;
- tests et procédures standardisés en vue de parvenir à une caractérisation physico-chimique complète des nanomatériaux, à la fois en systèmes biotiques et abiotiques ;
- développement des connaissances sur la toxicité, l'écotoxicité et le suivi des expositions, sachant que l'absence de méthodes standardisées de caractérisation des nanomatériaux rend difficile les comparaisons et l'élaboration de conclusions.

Il faut par ailleurs prendre en compte le potentiel bioaccumulable et persistant des nanomatériaux dans les organismes ainsi que leur devenir et comportement dans l'environnement, y compris les altérations ou transformations qu'ils peuvent subir (Klaine, Koelmans *et al.* 2012).

L'identification du danger est une étape importante de l'évaluation des risques. Malgré les multiples sources d'incertitudes évoquées sur cette étape, comme sur les suivantes, et compte tenu de l'ampleur de la tâche à accomplir, certains auteurs proposent cependant une démarche fondée sur l'évaluation du poids de la preuve (Hristozov, Zabeo *et al.* 2012) pour comparer et hiérarchiser les nanomatériaux[33]. En réponse à l'absence de standardisation des tests à mettre en œuvre et des conclusions contradictoires qui peuvent être dégagées de différents protocoles de recherche et d'expérimentations sur la toxicité, une méthode d'analyse quantitative multicritère prenant en compte la qualité et la pertinence des données est suggérée par cette démarche.

---

[32] Nanostructures passives (depuis 2000), nanostructures actives et nanodispositifs (depuis 2005), nanosystèmes intégrés (depuis 2010) et nanosystèmes moléculaires hétérogènes (attendus en 2015).

[33] De manière plus générale, l'évaluation, tant quantitative que qualitative, des bases de données existantes et des connaissances scientifiques sur lesquelles s'appuient les experts pour formuler leurs conclusions lors de travaux d'évaluation des risques a fait l'objet de réflexions rassemblées dans un mémorandum du Scenihr - Scenihr (2012) Memorandum on the use of the scientific literature for human health risk assessment purposes – weighing of evidence and expression of uncertainty. European Comission, Brussels.

7.2 Perspectives pour les recherches en SHS sur la question des risques sanitaires liés aux nanomatériaux

Il existe un écart entre la densité des controverses et débats sur les risques sanitaires et environnementaux des nanomatériaux et le volume de connaissances produites par les sciences humaines et sociales (SHS). On dispose de publications académiques relatives aux « nanos » sur l'éthique ou sur les représentations sociales, ainsi que, dans une moindre mesure, sur le droit et sur les nouvelles questions posées aux sciences. Ces publications ne prennent toutefois pas nécessairement en compte les risques pour la santé et l'environnement.

On ne compte guère de publications sur les enjeux industriels et économiques, sur les pratiques de gestion des risques dans les unités industrielles de fabrication ou sur les politiques publiques nationales ou européennes, par exemple.

Plusieurs raisons permettent d'expliquer cette limitation des recherches en SHS :

- la complexité du problème :
  - les nanomatériaux constituent une notion très large et potentiellement intimidante au point de vue conceptuel pour des chercheurs en sciences humaines et sociales ;
  - les nanomatériaux sont soit largement industrialisés, et leurs risques évalués avec des méthodes classiques non adaptées, soit au stade de la pré-industrialisation, ce qui limite les terrains d'études ;
- le manque de coopérations entre SHS et autres sciences, pour répondre à la complexité évoquée et à une structuration académique. La structure académique est à ce jour largement disciplinaire et ne valorise pas l'interdisciplinarité, ni en sciences, ni en SHS ;
- la difficulté de certaines parties prenantes à s'exposer aux recherches dans un contexte jugé instable en matière de décision ;
- le manque de financements de travaux de recherche en SHS.

Pour pallier cette lacune, il est pertinent de poursuivre le développement de financements pour la recherche en SHS appliquée au champ des nanosciences et nanotechnologies, comme c'est régulièrement discuté dans les débats publics.

Le libellé de ces programmes de financements doit en outre être pensé de telle manière qu'ils permettent aux travaux de sciences humaines et sociales de produire, soit de manière totalement indépendante, soit dans le cadre de recherches interdisciplinaires, des connaissances scientifiques et un regard critique robustes, au sens épistémologique du terme, sur leur objet. Il apparaît en effet que, dans un certain nombre de cas, particulièrement présents dans le cadre de financements dédiés aux sciences et technologies n'associant les SHS que de manière très accessoire, l'attente qui s'exprime à leur égard soit, dans le meilleur des cas purement cosmétique, dans le pire des cas celle d'une forme d'ingénierie sociale dénuée de toute portée critique dont l'objectif est de permettre aux applications espérées pour les recherches technologiques de rallier aisément leurs marchés. Cette instrumentalisation des recherches en SHS est difficilement mesurable. Elle ne donne en effet que rarement lieu à publications scientifiques.

De fait, il importe, parallèlement au financement de travaux de SHS, de favoriser, dans le milieu de la recherche, la reconnaissance de résultats qui ne peuvent s'en tenir à une approche monolithique mais doivent, souvent, faire appel à des ressources interdisciplinaires entre SHS ou mêlant même des compétences issues des nanosciences et technologies pour être pertinents. Enfin, des partenariats entre chercheurs et parties prenantes doivent être envisagés.

7.3 Évaluation de l'exposition et cycle de vie

Des développements dans le domaine de l'évaluation de l'exposition aux nanomatériaux sont attendus, notamment en matière d'instrumentation, de critères de mesure et d'interprétation des résultats.

À ce jour, identifier et évaluer la quantité des nanomatériaux manufacturés présents dans l'air ou dans des matrices telles que des emballages plastiques, des aliments, des pneus, des chaussettes, des raquettes, des plastiques automobiles, etc. restent toujours difficile. Des efforts de recherche sont donc à poursuivre car ces informations sont indispensables à la construction des scenarios d'exposition.

De même, la caractérisation des émissions et des expositions potentielles sur les lieux de travail lors d'opérations mettant en œuvre des nanomatériaux est une tâche difficile. Néanmoins, de nombreux projets de recherches ont été initiés et les résultats à venir devraient améliorer les connaissances en matière de métrologie, d'exposition professionnelle, de stratégie etc. Par ailleurs, certains de ces travaux sont également réalisés pour obtenir des méthodes standards et harmonisées (mandat 461 du CEN) pouvant servir à la fois à des fins de travaux scientifiques ou pour une future réglementation. Par exemple, dans le cadre du projet européen NANoREG[34], des travaux portant sur la génération et la caractérisation d'aérosols à des fins d'études toxicologiques par inhalation démarrent. Ces travaux sont conduits par des équipes mixtes d'experts spécialisés dans le domaine des aérosols et en toxicologie.

L'annexe 9 présente les connaissances actuelles des indicateurs à considérer, de la stratégie de mesure et les méthodes et instruments de mesure utilisés.

7.3.1 Évaluation de l'exposition par la biométrologie

L'utilisation d'indicateurs biologiques d'exposition ou d'effets précoces pourrait être, dans le futur, complémentaire à la mesure des aérosols dans les atmosphères de travail. Cette approche présenterait l'avantage d'intégrer toutes les voies d'expositions, de tenir compte de l'efficacité des moyens de prévention mis en œuvre et de s'affranchir des difficultés méthodologiques de la métrologie d'ambiance. Elle nécessite toutefois une bonne connaissance des paramètres toxicocinétiques des nanoparticules ainsi que le développement de techniques de dosage suffisamment sensibles et spécifiques.

7.3.2 Cycle de vie

Les nanomatériaux évoluent au cours de leur cycle de vie. Ainsi, il est impératif de prendre en compte leur évolution dans les milieux, en particulier leur dissolution par voie oxydante (ex. Ag°) ou par réduction (ex. Ce^{IV}, Fe^{III}). Ces changements peuvent en effet modifier considérablement les effets sur le vivant ou leur transfert. Un autre aspect fondamental est l'agrégation, qui dépend des interactions avec les composés du milieu (protéines et sels dans les milieux biologiques, auto-agrégation *versus* hétéroagrégation par les colloïdes organiques et/ou minéraux des milieux aquatiques et les modifications de la réactivité, comme cela a été mesuré et modélisé avec un fullerène n-C60) (Hotze, Bottero *et al.* 2010) ; (Auffan, Pedeutour *et al.* 2010; Botta, Labille *et al.* 2011; Labille, Feng *et al.* 2010).

Enfin, l'étude du cycle de vie, depuis la production jusqu'au déchet, est une approche complexe mais indispensable qui, en particulier dans le cadre de l'éco-conception, prend en compte le recyclage en fin de vie. L'étude du cycle de vie de produits complexes et grand public comme les enduits, les plastiques, les cosmétiques etc. doit faire l'objet d'essais normalisés prenant en compte des conditions d'usage normal et permettant de modéliser le vieillissement, comme cela a été fait pour les verres et ciments servant de matrices d'enrobage de déchets métalliques. Le

[34] http://www.nanoreg.eu/

relargage de nanoparticules dans l'état d'origine, c'est-à-dire non recouvertes en surface par les matériaux dans lesquels elles étaient incorporées, est peu probable, comme cela a été montré sur des crèmes solaires (Auffan *et al.*, 2010 ; Labille *et al.*, 2010 ; Botta *et al*. 2011). Il est aussi important de connaître l'évolution physico-chimique de la formulation de surface afin de prédire la physico-chimie des nanomatériaux en fonction du milieu dans lequel ils vont se trouver. Enfin, compte tenu des enjeux économiques et politiques placés autour du recyclage, cette question doit être considérée pour les produits contenant des nanomatériaux.

À titre de piste de travail, un consortium de chercheurs publics français a conçu et proposé, lors du montage d'un projet de recherche européen NANoREG, une méthode innovante d'évaluation des risques liés aux nanomatériaux, en se basant sur une analyse du cycle de vie (*cf.* annexe 11). Selon cette approche, à chaque étape d'évolution du nanomatériau correspondent des arbres décisionnels pour la réalisation de tests en toxicologie et écotoxicologie et des mesures d'exposition (pour déterminer le risque encouru). Certains arbres décisionnels servant à l'évaluation des risques peuvent être communs à plusieurs étapes des cycles de vie. Ainsi, avec un nombre minimum de tests pertinents à chaque étape de cycle de vie, il est possible d'obtenir plus aisément une évaluation des risques sur l'ensemble du cycle de vie.

L'approche « *safer by design* », qui vise à minimiser l'exposition ou la (éco)toxicité des nanomatériaux dès la conception d'un produit industriel, sous-entend une bonne connaissance non seulement des caractéristiques qui conditionnent la toxicité des nanomatériaux, mais également les paramètres qui influencent leur biodistribution. Par exemple, selon cette approche, la conception de nanomatériaux possédant des caractéristiques favorisant leur excrétion plutôt que leur rétention est privilégiée. De même, l'inclusion de nanomatériaux dans des matrices étanches, lorsqu'elle est possible, est un exemple de mise en œuvre de cette approche. La compréhension des mécanismes qui gouvernent le comportement des nanomatériaux dans le vivant semble une étape indispensable, notamment par la connaissance des interactions « bio-nano ».

- **Définition de l'approche « *safer by design* » :** Cette approche vise à maîtriser le risque potentiel d'un nanomatériau *a priori* et non à s'engager à étudier *a posteriori* les effets potentiels sur la santé et le degré d'exposition au cours du cycle de vie. Elle semblerait plus rationnelle que celles adoptées jusqu'à présent par la majorité des acteurs du développement des nanomatériaux. Cette approche est couramment mise en œuvre aujourd'hui dans le domaine du médicament par les industriels. Elle ne fait en aucun cas l'économie d'études au cas par cas mais leur nombre est fortement diminué du fait des choix entrepris par l'opérateur. L'inclusion de nanomatériaux dans des matrices étanches, lorsqu'elle est possible, est un exemple de mise en œuvre de cette approche.
- **Mise en œuvre** : Jusqu'à présent, l'approche « *safer by design / by process* » repose sur une mise en œuvre volontaire de la part de certains industriels fabriquant ou utilisant des nanomatériaux dans leurs procédés. L'évolution réglementaire récente, et notamment l'adoption du règlement REACh comprenant le principe « pas de données, pas de marché », applicable à toutes les substances, y compris à celles qui existent depuis longtemps sur les marchés, apparaît comme un facteur d'explication de cette évolution dans le comportement de ces acteurs. Il semble donc probable et en tout cas souhaitable que d'autres évolutions réglementaires (mise en place de procédures d'enregistrement voire d'autorisation de mise sur le marché spécifiques aux nanomatériaux, d'obligations de communication au public des études de risques associées aux produits commercialisés, etc.) puissent, dans le même mouvement, en étendre l'ampleur.
- **Limites** : La prise en compte du cycle de vie des nanomatériaux dans l'évaluation des risques, associée à l'éco-conception, est une voie qui permettrait de modifier les formulations des produits, afin de limiter les risques. L'état des connaissances actuellement disponibles sur l'évolution des nanomatériaux manufacturés au cours de leur cycle de vie ne permet toutefois pas de penser qu'une telle approche puisse constituer une garantie absolue contre les risques potentiels liés aux nanomatériaux. La mise en place

d'obligations de vigilance après la mise sur le marché des produits ainsi conçus pourrait utilement compléter ces dispositifs en permettant l'analyse de l'évolution des nanomatériaux tout au long de leur cycle de vie.

Afin de progresser dans le domaine de **l'évaluation de l'exposition aux nanomatériaux et de la caractérisation de leur cycle de vie**, le groupe de travail propose les pistes de réflexion suivantes.

En matière d'exposition :

- élaborer les protocoles de mesures et les instruments nécessaires pour d'identifier et quantifier les nanomatériaux présents dans n'importe quelle matrice (plastique, air, eau, etc.) :
  - composition chimique ;
  - morphologie des nanomatériaux, de leurs agrégats et de leurs agglomérats ;
  - concentration des nanomatériaux ;
- développer des méthodes d'aérosolisation applicables à n'importe quels nanomatériaux ;
- mettre en place des protocoles harmonisés de mesure pour tendre vers l'élaboration de valeurs limites d'expositions ;
- poursuivre le développement des stratégies de mesures, soit par approche de phase successive (émission, transfert, réception) ou bien plus globale (organisation d'une campagne de mesure).

En matière de cycle de vie :

- donner la priorité aux études de traitements de déchets : destruction ou recyclage ;
- caractériser les évolutions possibles des propriétés physico chimiques des nanomatériaux tout au long de leur cycle de vie ;
- mettre au point des essais harmonisés ayant obtenu le consensus de la communauté scientifique pour la prise en compte du cycle de vie et d'usage normal de produits de consommation courante contenant des nanomatériaux.

7.4 Identification du danger

7.4.1 Caractérisation des nanomatériaux

Seule une combinaison de plusieurs méthodes de mesure permet de conduire à l'obtention d'une caractérisation physico-chimique complète. Il est intéressant de souligner que la plupart des études de toxicologie récentes ont intégré l'importance de la combinaison de plusieurs méthodes pour caractériser les propriétés physico-chimiques des nano-objets. Néanmoins, le manque de procédures de mesures normalisées, notamment dans des milieux biologiques complexes, ne permet pas encore d'évaluer la pertinence des résultats obtenus au cours des essais de toxicologie. De plus, le manque d'utilisation dans les études de toxicologie de nanomatériaux de référence certifiés (NRC) ou non (NR) (disponibles récemment mais encore trop peu et mal connus, et souvent d'un coût prohibitif), ne permet pas de s'assurer de la traçabilité métrologique[35] et donc de la comparabilité des études entre elles en matière de métrologie des paramètres physico-chimiques étudiés. En effet, la traçabilité métrologique et l'incertitude de mesure sont fondamentales afin d'obtenir des mesures fiables. Ce point est évoqué dans la norme ISO TR 13014 : 2012 traitant des paramètres physico-chimiques à renseigner dans le cadre d'une

[35] Propriété d'un résultat de mesure selon laquelle ce résultat peut être relié à une référence par l'intermédiaire d'une chaîne ininterrompue et documentée d'étalonnages dont chacun contribue à l'incertitude de mesure (source : ISO/IEC GUIDE 99:2007 - Vocabulaire international de métrologie - Concepts fondamentaux et généraux et termes associés (VIM)).

évaluation de risques liés aux nanomatériaux. Cependant, les incertitudes de mesures (statistiques et systématiques.) sont encore trop rarement documentées dans les études de caractérisation et encore moins dans les études de toxicologie. En effet, la variabilité des mesures d'un lot à l'autre ou la répétabilité entre essais peuvent être sources d'erreurs potentielles pour l'évaluation des nanomatériaux et sont trop rarement renseignés. Toutefois, des projets de recherche européens (Nanogenotox, NANoREG) ont pour objectif de répondre à ce manque de procédures, en élaborant des procédures d'opérations standards (« *standard operating procedures* » − SOPs) avec une démarche de traçabilité métrologique et d'évaluation d'incertitude de mesure.

Un enjeu scientifique et technique actuel pour caractériser les nanomatériaux sur les sites de travail est le développement de concepts innovants et de méthodes pertinentes et adaptées (transportables et faciles d'utilisation). Le projet européen Nanodevice répond en partie à cet enjeu. Néanmoins, il nous semble important de souligner que les évolutions technologiques proposées ou qui seront proposées dans le futur doivent prendre en compte deux aspects fondamentaux : la traçabilité métrologique et la pertinence des caractérisations physico-chimiques données.

L'échantillonnage et le prélèvement des nanomatériaux en situations réelles sont deux paramètres importants pour l'obtention de caractérisations de qualité, c'est-à-dire représentatives de l'exposition réelle aux nanomatériaux lors d'essais. À ce jour, il n'existe pas de protocoles standards consensuels sur ces deux points. Néanmoins, des travaux de recherche académiques, industriels et prénormatifs sont en cours afin de tenter de répondre à ces deux enjeux. On peut citer à titre d'exemple :

- les travaux prénormatifs du projet 3 du VAMAS[36] « "Techniques *for characterizing size distribution of airborne nanoparticles* » effectués dans le cadre du « *Technical Working Area 34 - Properties of Nanoparticle Populations* », L'objectif général est de proposer des méthodes de caractérisation de la taille des nanoparticules dans l'air intégrant toute la chaîne de mesure (prélèvement, analyse, traitement des données, etc.) qui soient traçables, faciles à mettre en œuvre et dont les incertitudes de mesure auront été estimées ;
- travaux MET de Nanogenotox (*cf.* paragraphe 4.2 et annexe 15) ;
- travaux de l'INRS utilisant un tambour rotatif dans le cadre de Nanogenotox.

Une autre difficulté majeure est de pouvoir faire des mesures dans des matrices proches des milieux biologiques ou des organes testés en toxicologie ou écotoxicologie. C'est l'un des enjeux pris en charge par plusieurs plateformes d'analyse dédiées aux nanomatériaux développées actuellement (*cf.* liste en annexe 12).

À l'exception de la caractérisation des nanomatériaux avant leur introduction dans les milieux d'exposition, c'est essentiellement dans ces derniers que la caractérisation est réellement pertinente, car elle représente ce à quoi le système d'essai est réellement exposé. Cependant, les méthodes de caractérisation usuelles décrites précédemment ne sont pour la plupart pas utilisables dans des milieux complexes tels que les matrices biologiques ou environnementales représentatives des milieux réels. Comme cela a déjà été mentionné au paragraphe 4.2.2, la plupart des caractéristiques physico-chimiques sont en effet susceptibles d'évoluer dans les milieux d'exposition. On peut citer par exemple la spéciation (les différentes formes sous lesquelles un élément chimique peut se présenter), l'état d'agrégation ou d'agglomération, etc. Hormis quelques techniques de caractérisation associées à de grands instruments, dont l'accès est souvent restreint et qui ne s'appliquent qu'à des milieux reconstitués (c'est-à-dire mimant de façon simplifiée des milieux réels), il n'est généralement pas possible de connaître l'état dans

[36] Le VAMAS (Versailles *Project on Advanced Materials and Standards*) est un réseau international de collaborations sur la recherche prénormative dédiée aux matériaux avancés.

lequel se trouvent les nanomatériaux au cours des expositions, ni comment cet état varie dans le temps. La mise en œuvre de ces techniques demeure lourde (synchrotrons par exemple). Néanmoins, des efforts sont faits pour développer au sein des laboratoires des techniques plus facilement utilisables telles que la microscopie électronique 2D ou 3D ou encore la nano-tomographie X de laboratoire (microscopie intégrée sur les plateformes citées ci-avant).

Les résultats publiés jusqu'à présent ne permettent pas d'affirmer qu'il sera possible de définir un protocole standard adapté à la caractérisation de l'ensemble des nanomatériaux. En effet, les différences de comportement d'un nanomatériau à un autre (nature hydrophile ou hydrophobe de la surface, morphologie, etc.) dans un solvant donné indiquent que ce qui fonctionne pour un nanomatériau donné ne sera pas nécessairement transposable à d'autres. Néanmoins, certains travaux proposent des protocoles « standard » de préparation d'échantillon (à caractériser) applicables à plusieurs nanomatériaux, mais ils montrent également qu'ils ne sont pas nécessairement adaptés pour l'ensemble des nanomatériaux, (Nanoreg, Nanogenotox, etc.).

7.4.2 Toxicologie

Des publications scientifiques, toujours plus abondantes, font état d'avancées scientifiques et technologiques en nanotoxicologie, notamment pour la connaissance des propriétés biologiques et physico-chimiques des nanomatériaux.

Les études de biocinétique devraient être réalisées avant les essais toxicologiques. En effet, la détermination de (des) l'organe(s) cible(s) et du niveau de dose interne permettrait de justifier l'utilisation ultérieure de cellules spécifiques ou représentatives d'un organe cible ainsi que les concentrations maximales testées dans des systèmes *in vitro* et *in vivo* lors de la recherche des effets ou de l'étude des mécanismes d'action toxiques.

La forme ou la taille sous laquelle est retrouvée dans l'organe cible le nanomatériau peut être associée à certains effets toxiques, néanmoins la détermination de ces paramètres peut s'avérer difficile. Des méthodes de détection quantitatives et utilisables pour des nanomatériaux associés à du matériel biologique devraient bientôt être disponibles. En effet, les études d'internalisation des nanomatériaux ont été favorisées par l'utilisation de nouvelles technologies (TOF-SIMS, microscopie confocale avec Raman, etc.) (Drescher, Giesen *et al.* 2012; Freese, Uboldi *et al.* 2012; Ingle, Dervishi *et al.* 2013; Malfatti, Palko *et al.* 2012; Sun, Chen *et al.* 2013).

Concernant les modèles toxicologiques classiques, beaucoup d'interrogations subsistent actuellement vis-à-vis de leur pertinence pour l'étude des nanomatériaux. D'une façon générale, comparativement à une substance chimique standard, il semble que l'évaluation toxicologique d'un nanomatériau va nécessiter des adaptations tant sur le plan de la stratégie globale (quels tests réaliser ?) que sur celui des procédures expérimentales, comme celles par exemple décrites dans les lignes directrices de l'OCDE (comment faire ces tests ?). Ces dernières seront probablement amenées à évoluer au fur et à mesure de la génération de données toxicologiques consolidées sur différents nanomatériaux et en fonction des avancées sur la compréhension complète des mécanismes d'action, des interférences, de la mise au point de modèles mieux adaptés, etc.

Quel que soit le système d'essai mis en œuvre, celui-ci devra être conçu de façon à représenter le plus fidèlement possible une exposition humaine réaliste tant en matière de voie que de niveau d'exposition (dose et durée). Parallèlement, les interactions des nanomatériaux avec le système expérimental telles que l'affinité pour les macromolécules (protéines, lipides, etc.), certains nutriments ou des facteurs de croissance devront être prises en compte. Globalement, l'étude du comportement des nanomatériaux ou des propriétés qu'ils acquièrent en fonction de l'environnement dans lequel ils se trouvent constitue un enjeu majeur dans l'utilisation des données expérimentales générées.

L'absence d'effets non spécifiques ou d'interférence avec le système d'essai doit être garantie afin de s'assurer de la pertinence des résultats ainsi que de la possibilité de leur extrapolation à l'homme.

En outre, des études visant à évaluer le passage des barrières biologiques et à élucider les mécanismes sous-jacents de transport des nanomatériaux devraient être plus largement mises en œuvre. En cas de passage avéré de ces barrières, des tests spécifiques devraient être réalisés *in vivo*. Par exemple, de nombreuses études montrent un passage transcutané des nanomatériaux négligeable. Toutefois, comme expliqué en annexe 6, la pertinence de la grande majorité des modèles utilisés peut être remise en question (modèles *ex vivo*, ou application sur peau saine exclusivement). La mise au point de modèles appropriés et validés devrait être entreprise.

L'harmonisation des méthodes et des modèles est à l'évidence un enjeu clef. Des démarches dans cette optique ont été entreprises en Europe (Nanogenotox pour la génotoxicité *in vitro* et in *vivo*) et aux États-Unis(Bonner, Silva *et al.* 2013; Xia, Hamilton *et al.* 2013).

Des lignes directrices spécifiques pour l'évaluation de la génotoxicité des nanomatériaux devraient être proposées. Afin de permettre la validation de la stratégie mise en œuvre, la recherche de témoins nanoparticulaires de référence (non génotoxiques et génotoxiques) devrait être engagée.

Encore trop peu d'études *in vivo* de toxicité pour le système nerveux, pour la reproduction ou pour l'étude de la cancérogenèse sont disponibles. Cela devrait faire l'objet de recherches spécifiques.

Des lignes directrices appropriées pour l'évaluation de l'immuno-modulation liée à des expositions (en particulier pulmonaires) à des nanomatériaux devraient être proposées. Des recherches mécanistiques visant à déterminer les capacités des nanomatériaux à interagir avec le système immunitaire devraient être engagées.

À ce jour, les expérimentations *in vivo,* bien qu'à présent limitées notamment par l'évolution de la législation, sont inévitables. Ainsi, les recherches visant à mettre au point et valider des modèles de substitution à l'expérimentation animale doivent se poursuivre, compte tenu du nombre très important d'études de toxicité à réaliser sur des nanomatériaux. Dans ce cadre, le développement de certaines approches haut débit semble pertinent.

En complément de l'harmonisation de la métrique utilisée pour l'exposition, une harmonisation pour l'évaluation de la « dose biologique »[37] représente également un défi majeur, qui permettra une comparaison des études réalisées dans différentes équipes, à la fois *in vivo* et *in vitro* (Donaldson, Schinwald *et al.* 2013; Teeguarden, Hinderliter *et al.* 2007). En outre, une dosimétrie adaptée facilitera l'interprétation des effets dose-réponse.

7.4.3 Écotoxicologie

Les tests d'écotoxicité ne reflètent pas toujours des *scenarii* d'expositions réalistes d'un point de vue environnemental. La majorité des travaux ont été conduits avec des nanomatériaux synthétisés en laboratoire, et donc différents de ceux incorporés dans les produits disponibles sur le marché, et plus encore des résidus de nanomatériaux qui sont susceptibles d'être libérés dans l'environnement tout au long du cycle de vie de ces produits. Il est donc nécessaire de pouvoir conduire des expérimentations simulant l'ensemble du cycle de vie des nanomatériaux. Les doses employées sont souvent largement supérieures à celles susceptibles d'être rencontrées dans l'environnement. Cela peut en partie s'expliquer par le fait qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de base de données des concentrations des nanomatériaux présentes dans l'environnement, compte tenu des difficultés techniques de quantifications des nanomatériaux dans des matrices environnementales complexes comme l'eau, les sols et les sédiments. Des modèles mathématiques permettant de prédire les concentrations environnementales des nanomatériaux

[37] La dose biologique est la dose qui provoque un effet sanitaire. Elle se calcule généralement pour un organe ou un tissu. Pour les nanomatériaux, la problématique soulevée est double : exprimer la dose biologique de la façon la mieux appropriée et inciter à l'harmonisation de l'expression de l'unité de cette dose.

constituent une alternative à cette absence de données mesurées. D'autre part, l'expression de la dose en masse spécifique n'est pas adaptée et doit être complétée par la prise en compte des paramètres physico-chimiques et l'état d'agrégation ou d'agglomération des nanomatériaux dans le milieu d'exposition. Il y a également un manque crucial de travaux prenant en compte le devenir, le comportement et la toxicité de « cocktails » de nanomatériaux ou encore la toxicité associée à la présence d'autres substances véhiculées à leur surface, telles que les hydrocarbures aromatiques polycycliques et polychlorobiphényles − HAPs et PCBs (effet cheval de Troie (Auffan, Rose *et al.* 2012).

De plus, les études d'écotoxicité ont été conduites, pour la plupart, avec une espèce modèle (bactéries, algues, invertébrés, vertébrés) exposée à un nanomatériau dans un seul milieu (eau, sol ou sédiment) pendant des temps ne dépassant que rarement 3 semaines. Ces travaux permettent donc d'évaluer la toxicité (tests de toxicité létale et sub-létale) et les mécanismes toxiques des effets observés des nanomatériaux étudiés vis-à-vis d'une espèce mais ne permettent pas d'évaluer les impacts des nanomatériaux seuls ou en mélange et de leurs résidus au niveau de l'écosystème dans son ensemble. Pour ce faire, conduire des expérimentations en mésocosmes[38], en laboratoire ou en milieu naturel, constitue une alternative crédible et qui semble faire consensus au niveau national, européen et américain (*cf.* (MESONNET 2010-2014), NANoREG et iCEINT). En effet, ce type d'outil expérimental permet à la fois d'appréhender le devenir des nanomatériaux (transfert dans la colonne d'eau *via* les processus d'agrégation, sédimentation, transformation) et de leur résidus dans différents compartiments de l'environnement (colonne d'eau, sédiment) mais également d'étudier non seulement leur toxicité vis-à-vis d'organismes de différentes espèces (ex : algues, bactéries, mollusques, poissons) mais aussi leur transfert trophique[39] et ce pour des durées d'exposition pouvant atteindre plusieurs mois. Le choix d'espèces écologiquement pertinentes, c'est-à-dire jouant un rôle important dans la structure et le fonctionnement des écosystèmes, est tout à fait déterminant. En ce qui concerne les mécanismes de biocinétique, de bioaccumulation et d'excrétion, ils sont loin d'être élucidés. Il est également indispensable de pouvoir localiser les nanomatériaux dans les organismes et les tissus. Ceci est possible dans des milieux modèles reconstitués au moyen de grands instruments ou encore grâce au marquage isotopique (radioactif ou non). Ce type d'étude peut, de fait, être difficilement envisagé pour des études de routines ou systématiques. Enfin, les mésocosmes permettent de travailler avec des produits altérés (ex : les ciments ou les peintures extérieures) mais aussi avec les boues issues de STEP (station d'épuration des eaux usées) contenant des nanomatériaux qui sont à étudier sérieusement, dans la mesure ou les boues produites sont soit incinérées soit épandues sur les sols agricoles.

Parmi les mécanismes de toxicité, si le stress oxydant a été observé dans la majorité des travaux, l'immunotoxicité et la génotoxicité ont également été rapportés. Cependant, aucun mécanisme d'écotoxicité « propre » aux nanomatériaux par comparaison aux contaminants conventionnels n'a à ce jour été élucidé.

Les propriétés antibactériennes de nombreux nanomatériaux, comme ceux contenant de l'argent, pourraient également conduire à des modifications des communautés bactériennes (Colman, Arnaout *et al.* 2013) ou encore au développement de bactério-résistance. Dans cet esprit, des effluents ou boues issues des effluents de stations d'épuration (STEP) urbaines par exemple représentent des sources importantes d'argent sous des formes différentes de la source initiale

---

[38] Un mésocosme fait référence à un système expérimental qui simule des conditions aussi proches que possible de l'environnement tout en contrôlant un certain nombre de facteurs environnementaux (FAO (2009) Biosafety of Genetically Modified Organisms: Basic concepts, methods and issues. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome.

[39] Une chaîne alimentaire est constituée d'une succession d'êtres vivants liés entre eux par des besoins nutritifs. Les transferts trophiques désignent les transferts potentiels de nanomatériaux entre chaque être vivant constitutif d'une chaîne alimentaire.

(Ag°), mais qui pourraient évoluer dans des milieux comme les sols et les eaux de surface vers la forme originale réduite et ainsi recommencer un « cycle » d'oxydo-réduction.

Afin de progresser dans le **domaine de la caractérisation du danger lié aux nanomatériaux**, le groupe de travail propose les pistes de réflexion suivantes.

En matière de caractérisation des nanomatériaux :

- pour renforcer la compréhension du comportement et des effets des nanomatériaux, il est nécessaire de documenter :
  - la concentration ;
  - les paramètres physico-chimiques comme la forme, la taille d'une particule primaire, la distribution des tailles, la structure, la composition, la surface spécifique, les propriétés de surface, la charge, l'état d'agglomération ;
  - les propriétés de dissolution liée à l'oxydation ou la réduction (Par exemple Ag° dissout par oxydation et qui précipite en présence d'ions Cl^- ou HS^-) ;
- développer des techniques analytiques permettant la caractérisation des nanomatériaux, incluant la couronne de protéines ou de lipides entourant ces nanomatériaux, dans des conditions d'exposition réalistes (concentrations, durée d'exposition) dans des matrices complexes (fluides biologiques, eau, sols/sédiments) ;
- développer des techniques analytiques permettant la localisation des nanomatériaux dans les organismes et les cellules ;
- développer des techniques permettant de séparer les nanomatériaux manufacturés d'origine de ceux naturellement présents dans le milieu (ex : utilisation d'isotopes stables) ;
- favoriser le développement de protocoles et de préparation d'échantillons standards et harmonisés ;
- utiliser des nanomatériaux de référence pour calibrer les appareils de mesures.

En matière d'évaluation toxicologique et écotoxicologique :

- être capable d'estimer les quantités de nanomatériaux libérés dans l'environnement, selon les quantités de nanomatériaux produits par l'industrie et commercialisés. Pour ce faire, les modèles mathématiques constituent des outils alternatifs ;
- établir des relations dose-réponse ;
- connaître les mécanismes de biocinétique, de bioaccumulation, de distribution et d'excrétion des nanomatériaux dans les organismes vivants ;
- extrapoler les résultats *in vitro* à l'*in vivo*, et à l'inverse utiliser des données *in vivo* pour développer des modèles *in vitro* pertinents
- étudier le devenir et la transformation des nanomatériaux dans les organismes vivants afin de mieux cerner leurs mécanismes de toxicité et leurs cibles cellulaires ;
- étudier le devenir, le comportement et la toxicité de « cocktails » de nanomatériaux ou encore en présence d'autres types de contaminants tels que les HAPs et PCBs ;
- générer la mise au point d'outils de caractérisation précoces du danger (analyses QNAR/QSAR, de plateformes haut-débit, techniques « omiques » etc.) ;
- envisager les avantages et les inconvénients des différentes approches d'évaluation (cas par cas, catégorisation, *safer by design* ;
- conduire des expérimentations simulant l'ensemble du cycle de vie des nanomatériaux. L'étude du devenir et du comportement à long terme des nanomatériaux seuls ou en mélange, leur interaction avec les différents compartiments sanitaires et environnementaux, avec les organismes vivants, leur biodisponibilité, bioaccumulation, biodégradation comme leur modification des propriétés physico-chimiques est très

important ;

- évaluer le devenir, le comportement et les impacts des nanomatériaux et de leurs résidus au niveau d'un écosystème dans son ensemble. Pour ce faire, les expérimentations en mésocosmes aquatique et terrestre constituent une approche indispensable comme cela a été fait par exemple pour les métaux et les pesticides. Étudier le transfert trophique des nanomatériaux dans les chaînes alimentaires ;
- utiliser des espèces représentatives des différents compartiments de l'environnement (eau, sols, sédiments) et jouant un rôle clé dans la structure et le fonctionnement des écosystèmes ;
- identifier des biomarqueurs sub-létaux à différents niveaux de l'organisation biologique (sub-individuel, individuel, population, communautés) spécifiques de la toxicité des nanomatériaux.

8 Conclusions du groupe de travail et perspectives de recherche

8.1 Les conclusions du groupe de travail

Les nanomatériaux manufacturés : des substances présentes sur le marché dont les risques doivent être évalués

Depuis plusieurs décennies, les nanomatériaux manufacturés ne sont plus seulement confinés dans les laboratoires mais sont progressivement intégrés dans de nombreux procédés industriels. Ils participent à la composition d'une grande variété de produits de la vie courante (crèmes solaires, textiles, aliments, peintures, etc.) et concernent des secteurs industriels aussi variés que le bâtiment, l'automobile, l'emballage, la chimie, l'environnement, l'agro-alimentaire, l'énergie, la cosmétique ou la santé. Cette diffusion sur le marché et les controverses qui l'accompagnent conduisent à s'interroger sur l'état des connaissances concernant l'évaluation des risques associés à ces substances, en particulier concernant l'exposition de la population générale et professionnelle et les dangers pour la santé et l'environnement.

Des études antérieures sur des substances naturelles ou non intentionnellement produites à l'échelle nanométrique

Les nanomatériaux manufacturés sont distincts, par définition, de l'ensemble des substances de taille nanométrique présentes dans le milieu ambiant naturel ou produites non intentionnellement au travers de divers processus industriels ou domestiques. Pour autant, les connaissances produites au sujet des nanomatériaux non intentionnels ne doivent pas être ignorées. Comme évoqué dans le corps du présent rapport d'expertise, la question de l'utilisation des résultats issus d'études menées sur des substances naturelles ou non intentionnelles de taille nanométrique (par exemple les particules ultrafines issues de la pollution atmosphérique ou encore d'incendies de forêts) se pose. Ces particules présentent bien souvent des caractéristiques très différentes de celles des nanomatériaux manufacturés (composition chimique complexe, variable et évolutive, présence d'entités chimiques ayant elles-mêmes des propriétés toxicologiques reconnues telles que HAP, nitro-HAP, COV, etc.). Il pourrait cependant s'avérer très utile de s'inspirer des méthodologies expérimentales développées à leur propos (caractérisation, modèles expérimentaux, niveaux de doses réalistes, etc.) et de tirer profit des nombreuses études (épidémiologiques et expérimentales) qui ont été menées sur ces particules présentant, à certains égards, des comportements similaires aux nanomatériaux manufacturés.

Les difficultés rencontrées pour évaluer les risques spécifiquement liés aux nanomatériaux

Concernant les nanomatériaux, il s'avère très difficile d'établir une synthèse des connaissances en matière de toxicologie et d'écotoxicologie, et ce, pour les raisons suivantes :

- les recherches menées mettent généralement en évidence que chaque cas est particulier, c'est-à-dire que les comportements toxiques et écotoxiques varient, non seulement selon les types de nanomatériaux, mais aussi au sein d'une même famille. À titre d'exemple, les nanomatériaux peuvent différer en fonction de leurs conditions de fabrication mais aussi dans un même processus de synthèse donné (reproductibilité). L'évolution de ces matériaux tout au long de leur cycle de vie (évolution du degré d'oxydation, associée ou non à une dissolution et précipitation sous une forme minéralogique différente de l'initiale, homo et hétéro-agrégation, adsorption, etc.) constitue une source de complexité supplémentaire qu'il ne faut pas négliger ;

- la littérature scientifique à prendre en compte pour traiter avec rigueur et exhaustivité des aspects toxiques ou écotoxiques des nanomatériaux est de grande ampleur. L'évaluation des risques liés aux nanomatériaux nécessite une approche pluridisciplinaire, indispensable pour arriver à une connaissance approfondie de leurs risques ;

- rien ne permet, enfin, de dire que les publications sur les nanomatériaux adoptent une définition unique de ce qu'est un nanomatériau, ce qui constitue un élément supplémentaire d'incertitude. En effet, même s'il existe désormais une définition institutionnelle des nanomatériaux, recommandée par la Commission européenne[40], le caractère scientifique de son contenu fait toujours débat. Le groupe d'experts constate que la définition institutionnelle des nanomatériaux manufacturés ne prend pas en compte de nombreux paramètres physico-chimiques qui peuvent définir leurs propriétés spécifiques. Ces propriétés résultent de leur composition chimique complexe, de leur taille, ou encore de paramètres plus complexes à mesurer (*cf.* les huit paramètres décrits par l'ISO TC 229) que ceux que la définition proposée met en avant.

Des progrès sont néanmoins constatés

Le travail du groupe d'experts a mis en évidence une évolution significative des connaissances produites au cours de ces dernières années, sur les deux plans suivants :

1) l'évaluation des risques :

- caractérisations physico-chimiques plus complètes des nanomatériaux testés, y compris dans les nanoproduits, dans les milieux complexes biologiques et environnementaux, incluant la stabilité et l'évolution des paramètres physico chimiques dans ces matrices :
    - augmentation du nombre de paramètres physico-chimiques mesurés ;
    - combinaison plus fréquente de méthodes de mesure pour un même paramètre ;
- mise au point ou adaptation de tests toxicologiques et écotoxicologiques utilisant des expositions plus réalistes (outre des essais d'exposition aiguë, exploration d'essais d'exposition chronique, adaptation des concentrations testées, développement d'études en mésocosmes aquatiques et terrestres) ;
- tentative d'harmonisation et de standardisation de tests de caractérisation physico-chimique, toxicologiques et écotoxicologiques ;
- études publiées concernant l'impact sur l'environnement plus nombreuses ;
- meilleure documentation des conditions d'exposition dans les publications scientifiques (par exemple projet de norme en cours sur la mesure d'exposition).

2) la gestion et la maîtrise des risques :

- mise en place d'une obligation de déclaration des substances à l'état nanoparticulaire en France en 2013 faisant suite aux travaux de l'Afsset (Afsset 2008; Afsset 2010). Cette démarche est suivie (selon des modalités spécifiques) dans d'autres pays tels que la Belgique, l'Italie et le Danemark et suscite l'intérêt d'autres pays comme l'Allemagne ou le Royaume-Uni ;
- rédaction de guides de bonnes pratiques au travail et de guides sur les moyens de prévention associés (publiés pour les premiers dès 2008) ;
- élaboration d'outils d'évaluation et de gestion graduée des risques.

---

[40] Communication de la commission au parlement européen, au conseil et au comité économique et social européen. Deuxième examen réglementaire relatif aux nanomatériaux, 3.10.2012

La tenue de nombreux débats publics, dont le débat public national (2009-2010) doit, enfin, également être mentionnée au rang des progrès effectués dans le champ de la mise en discussion et de la gestion des risques éventuels liés aux nanomatériaux.

La réitération du constat de lacunes dans le domaine des connaissances des risques liés aux nanomatériaux

En dépit des avancées indiquées ci-dessus, il n'en demeure pas moins que les connaissances concernant tant la toxicité, l'écotoxicité que l'exposition restent parcellaires et qu'il est encore très difficile de pouvoir se prononcer sur le risque sanitaire lié à l'utilisation de tel ou tel nanomatériau dans tel ou tel produit de la vie courante. En tout état de cause, le risque ne peut pas être exclu.

Les incertitudes persistantes touchent tout à la fois :

- les propriétés (physico-chimiques et (éco)toxicologiques) des nanomatériaux étudiés et leurs éventuelles modifications en fonction de l'environnement ;
- les méthodes et techniques disponibles ou qu'il convient de déployer pour caractériser ces propriétés (physico-chimiques et (éco)toxicologiques) ; il n'existe toujours pas de protocoles standards simples adaptés et universalisables malgré les tentatives de plusieurs programmes de recherche nationaux et internationaux ;
- la connaissance de l'exposition des populations et de leur environnement aux nanomatériaux.

La mise en place en 2013 d'un inventaire en France, au travers d'une déclaration obligatoire, affiche pour objectif de mieux connaitre les nanomatériaux diffusés sur le marché national, leurs volumes et leurs usages et de disposer d'une traçabilité des filières d'utilisation. Les éléments de la déclaration définissant l'identité des nanomatériaux (caractérisation physico-chimique) devront certainement évoluer, compte-tenu des évolutions prévisibles des méthodes de caractérisation. La mise en œuvre de l'obligation de déclaration devrait néanmoins permettre, au moins dans un premier temps, d'obtenir une vision de la production et de l'importation des nanomatériaux sur le territoire français, contribuant ainsi à l'amélioration de la connaissance de l'exposition des publics et de l'environnement à ces substances.

En l'état des réflexions du groupe d'experts, il semble que deux conclusions se dégagent, qui peuvent être perçues comme partiellement conflictuelles :

1. l'analyse au cas par cas de chaque nanomatériau apparaît difficile à appliquer, eu égard à leur nombre considérable. Une telle analyse systématique n'est pas envisageable pour la prise en charge à court ou moyen terme de la situation actuelle, compte tenu des délais qu'elle impliquerait et de l'utilisation extensive d'animaux de laboratoires qu'elle supposerait ;
2. s'il est envisageable, et même sans doute souhaitable, de constituer des catégories de nanomatériaux, leur pertinence au regard des données actuellement disponibles pour l'évaluation des risques fait encore débat.

Les propositions d'action suivantes nous semblent, de ce fait, s'exposer à trop de critiques pour être recevables en l'état actuel des connaissances :

- les demandes de moratoire partiel ou total avancées par certains acteurs, faute d'une évaluation suffisante des risques. Par exemple, les demandes de mise en œuvre d'un moratoire partiel sur certains produits en contact avec le corps humain (cosmétiques, alimentation, etc.) ou de moratoire complet sur l'ensemble des produits issus des nanotechnologies ;
- les approches de gestion des risques fondées uniquement sur une évaluation graduée de ces derniers, mentionnées dans le rapport ;

- les catégorisations par effets ou selon les propriétés physico chimiques qui sont, à l'heure actuelle, en cours de réflexion mais ne sont pas suffisamment abouties.

De ces conclusions découle la nécessité de proposer des pistes de solutions qui, tout en trouvant à s'appliquer rapidement, ne se fondent pas exclusivement sur les approches citées ci-dessus. Bien que le groupe de travail soit d'accord sur les enjeux actuels, des incertitudes subsistent, qui sont à l'origine de débats quant aux solutions proposées et dans leurs priorités de mise en œuvre.

La constitution de regroupements de nanomatériaux au sein de catégories de risques présupposés ou encore l'approche dite « *safer by design / by process* » apparaissent comme des solutions alternatives intéressantes qu'il est nécessaire d'évaluer afin d'en démontrer l'efficacité.

Par conséquent, parallèlement au développement et à la validation des approches de catégorisation et de « *safer by design / by process* », le groupe de travail recommande de poursuivre l'évaluation des risques par une approche au cas par cas, nécessaire à la construction et à l'évaluation de nouvelles solutions.

Toutes ces approches doivent par ailleurs s'accompagner systématiquement d'une évaluation de l'exposition tout au long du cycle de vie des nanomatériaux.

8.2 Les recommandations du groupe de travail

Partant de ces constats, le groupe de travail propose des recommandations en matière de dialogue public, de réglementation, d'orientations de recherches et d'évaluation des risques liés aux nanomatériaux. Compte tenu de la complexité du champ « nano » et des incertitudes actuelles, ces recommandations devront nécessairement être réévaluées à échéances régulières. Elles sont le fruit d'une réflexion collective à un instant donné basée sur une analyse de la littérature produite jusqu'en septembre 2013.

Sur le dialogue public

- Dans le processus de gouvernance des risques des nanomatériaux, la transparence et une participation accrue des publics concernés (associations de citoyens, partenaires sociaux, professionnels de santé, etc.), en particulier sur les suggestions formulées ci-dessus, devraient être recherchées.

Sur la réglementation

- Le texte de l'arrêté du 6 août 2012 relatif au contenu et aux conditions de présentation de la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire, pris en application des articles R. 523-12 et R. 523-13 du code de l'environnement prévoit, dans ses annexes, à plusieurs reprises, que les déposants exposent les méthodes qu'ils ont utilisées pour déterminer la taille des particules, leur distribution, leur forme, etc. L'ampleur des incertitudes persistant ici pourrait toutefois justifier que cette exigence soit renforcée et que les déclarants utilisent systématiquement plusieurs méthodes de caractérisation et exposent en détail l'ensemble des méthodes utilisées et leurs résultats respectifs ;
- en l'état, le règlement REACh n'est que très partiellement applicable aux nanomatériaux, notamment en raison des seuils de déclenchement élevés en quantité produite prévus par la procédure. Il est suggéré que ces seuils soient abaissés afin de tenir compte du caractère souvent encore peu massif de la production par entreprise des substances visées. Ceci n'exclut pas qu'une autre forme de réglementation puisse intervenir à l'avenir pour tenir compte de la spécificité des nanomatériaux. Dans le même ordre d'idées, il apparaît nécessaire que des fiches de données de sécurité

(FDS), spécifiques et adaptées aux nanomatériaux, soient élaborées et accompagnent les substances concernées tout au long du cycle de vie des produits ;

- telle qu'elle se présente aujourd'hui, l'approche « *safer by design/by process* » repose sur une mise en œuvre volontaire de la part de certains industriels fabriquant ou utilisant des nanomatériaux dans leurs *process*. L'évolution réglementaire récente, et notamment l'adoption du règlement REACh et du principe « pas de données, pas de marché », applicable à toutes les substances apparaît comme un facteur d'explication de cette évolution dans le comportement de ces acteurs. Il semble donc probable, et en tout cas souhaitable, que d'autres évolutions réglementaires (mise en place de procédures d'enregistrement voire d'autorisation de mise sur le marché spécifiques aux nanomatériaux, d'obligations de communication au public des études de risques associées aux produits commercialisés, etc.) puissent, dans le même mouvement, en étendre l'ampleur. La mise en place d'obligations de vigilance après la mise sur le marché des produits ainsi conçus pourrait utilement compléter ces dispositifs en permettant l'analyse de l'évolution des nanomatériaux tout au long de leur cycle de vie.

Sur la recherche

- Il est important que les organismes scientifiques publics et industriels continuent leurs efforts dans le domaine du développement de concepts innovants et de méthodes efficientes (faciles d'utilisation lors des prélèvements, de l'échantillonnage et de la caractérisation) d'évaluation des risques liés aux nanomatériaux manufacturés. Il s'agit d'obtenir des caractérisations de qualité, c'est-à-dire représentatives de l'exposition réelle aux nanomatériaux des travailleurs, des consommateurs, mais également de l'environnement et de la population générale ;
- un effort d'harmonisation très important reste à faire dans les procédures d'analyse, en premier lieu pour systématiser la caractérisation fine des nanomatériaux dont on veut étudier les effets (physico-chimie, état de surface, état d'agglomération, etc.) afin de pouvoir comparer entre elles des études (éco)toxicologiques sur ces nanomatériaux. Il apparaît donc essentiel pour l'avenir que les organismes scientifiques, tels que les instituts nationaux de métrologie et les commissions de normalisation orientent leurs efforts afin d'améliorer la traçabilité métrologique des caractérisations physico-chimiques des nanomatériaux. Ceci peut être effectué au travers, notamment, du développement de nouveaux matériaux de référence à l'échelle nanométrique, certifiés ou non, et de la mise en place de procédures normalisées, validées et consensuelles assurant une estimation fiable des incertitudes de mesures ;
- de même, en toxicologie, il est nécessaire de poursuivre les efforts pour adapter les modèles actuels et développer puis valider de nouveaux modèles, tests ou méthodes pour l'évaluation de la toxicité des nanomatériaux (modèles cellulaires plus représentatifs des organes cibles, développement de nouveaux tests de toxicité, de nouvelles méthodes pour mimer l'exposition, de systèmes haut débit pour augmenter la rapidité d'investigation, etc.) en travaillant avec des doses parfaitement maitrisées et réalistes afin d'essayer d'établir une stratégie globale d'évaluation de la toxicité des nanomatériaux. La mise à disposition de nanomatériaux de référence (*i.e.* des témoins positifs et des témoins négatifs aux tests) apparaît nécessaire pour permettre la validation de ces différents modèles, tests ou méthodes ;
- il apparaît également nécessaire de consolider les connaissances issues des études spécifiques concernant l'affinité des nanomatériaux pour des protéines (la corona) afin d'en déterminer une sorte de « signature » ;
- concernant l'impact sur l'environnement, au vu des différents milieux (sol, air, eau) et espèces, les études publiées sont encore loin de couvrir l'ensemble de la diversité des situations. Les efforts doivent donc être poursuivis pour permettre de renseigner également chaque étape du cycle de vie, en particulier avec le développement des travaux en mésocosmes.

Sur les méthodes d'évaluation des risques

- Parvenir à rassembler les nanomatériaux par famille en fonction de leurs effets, pour notamment réduire le grand nombre de configurations à envisager, est un objectif qui semble difficile à atteindre dans l'immédiat. Il demeure toutefois un objectif souhaitable, et des efforts au-delà du secteur industriel porteur de cette approche doivent continuer à être entrepris dans ce sens, en particulier par les acteurs publics de la recherche ;
- pour dépasser les limites imposées par l'approche « cas par cas » et réduire le nombre de cas d'études, il semble opportun au groupe de travail de développer et d'évaluer la pertinence de nouvelles approches alternatives permettant une évaluation des risques ;
- la prise en compte de toutes les étapes, de la synthèse à la fin de vie du nanomatériau (approche « cycle de vie »), permet l'élaboration de schémas stratégiques considérant l'ensemble de la problématique de l'évaluation de risques liés aux nanomatériaux (caractérisation physico-chimiques et (éco)toxicologiques et exposition.

Les travaux d'expertise collective ont été validés par le comité d'experts spécialisé « Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements » le 17 décembre 2013.

9 Bibliographie

Adachi K, Yamada N, Yoshida Y, Yamamoto O (2013) Subchronic exposure of titanium dioxide nanoparticles to hairless rat skin. *Experimental Dermatology* **22**(4), 278-283.

Afssaps (2011) Etat des connaissances relatif aux nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc dans les produits cosmétiques en termes de pénétration cutanée, de génotoxicité et de cancérogenèse. Afssaps, No. (Saisine 2008 BCT0001), Saint-Denis.

Afsset (2006) Les nanomatériaux - Effets sur la santé de l'homme et sur l'environnement. Afsset, Maisons-Alfort.

Afsset (2008) Les nanomatériaux : Sécurité au travail. Maisons-Alfort.

Afsset (2010) Les nanomatériaux : Évaluation des risques liés aux nanomatériaux pour la population générale et pour l'environnement. Maisons-Alfort.

Anec, Beuc. How much nano do we buy? ANEC & BEUC updated Inventory on products claiming to contain nanomaterials. En ligne :

http://www.anec.org/attachments/ANEC%20BEUC%20leaflet%20on%20nano%20inventory_How%20much%20nano%20do%20we%20buy.pdf

Anec, Beuc. Nano : Very Small and Everywhere. En ligne :

http://www.anec.eu/attachments/ANEC_BEUC%20nano-silver%20brochure%20updated.pdf

Anses (2011a) Développement d'un outil de gestion graduée des risques spécifique au cas des nanomatériaux. Anses, Maisons-Alfort.

Anses (2011b) Toxicité et écotoxicité des nanotubes de carbone -État de l'art. Anses, Maisons-Alfort.

Anses (2012) Toxicité et écotoxicité des nanotubes de carbone - Note d'actualité. État de l'art 2011-2012. Anses, Maisons-Alfort.

As You Saw (2013) Slipping Through the Cracks: An Issue Brief on Nanomaterials in Food. As You Saw, Oakland, CA.

Asbach C, Kaminski H, *et al.* (2009) Comparison of four mobility particle sizers with different time resolution for stationary exposure measurements. *Journal of Nanoparticle Research* **11**(7), 1593-1609.

Aufderheide M, Halter B, xf, Hle N, Hochrainer D (2013) The CULTEX RFS: A Comprehensive Technical Approach for the In Vitro Exposure of Airway Epithelial Cells to the Particulate Matter at the Air-Liquid Interface. *BioMed Research International* **2013** (Article ID 734137), 1-15.

Auffan M, Pedeutour M, *et al.* (2010) Structural Degradation at the Surface of a TiO2-Based Nanomaterial Used in Cosmetics. *Environmental Science & Technology* **44**(7), 2689-2694.

Auffan M, Rose J, *et al.* (2012) Is There a Trojan-Horse Effect during Magnetic Nanoparticles and Metalloid Cocontamination of Human Dermal Fibroblasts? *Environmental Science & Technology* **46**(19), 10789-10796.

Auplat CA (2012) The Challenges of Nanotechnology Policy Making PART 1. Discussing Mandatory Frameworks. *Global Policy* **3**(4), 492-500.

Auplat CA (2013) The Challenges of Nanotechnology Policy Making PART 2. Discussing Voluntary Frameworks and Options. *Global Policy* **4**(1), 101-107.

Balasubramanyam A, Sailaja N, Mahboob M, Rahman MF, Hussain SM, Grover P (2010) In vitro mutagenicity assessment of aluminium oxide nanomaterials using the Salmonella/microsome assay. *Toxicology in Vitro* **24**(6), 1871-1876.

BASF. Nanotechnology code of conduct - BASF - The Chemical Company - Corporate Website. En ligne :

http://www.basf.com/group/corporate/nanotechnology/en/microsites/nanotechnology/safety/code-of-conduct

Bashir M M, Verma NK, *et al.* (2012) Citrullination of proteins: a common post-translational modification pathway induced by different nanoparticles in vitro and in vivo. *Nanomedicine (London, England)* **7**(8), 1181-1195.

Beaudry N (2011) Enjeux éthiques des nanotechnologies dans le secteur agroalimentaire. (Supplément 2011 à l'avis "Éthique et nanotechnologies: se donner les moyens d'agir"). Commission de l'éthique en science et en technologie du gouvernement du Québec, Québec.

Beurskens-Comuth PAWV, Verbist K, Brouwer D (2011) Video Exposure Monitoring as Part of a Strategy to Assess Exposure to Nanoparticles. *Annals of Occupational Hygiene* **55**(8), 937-945.

Birraux C, Le Deaut JY (2012) L'innovation à l'épreuve des peurs et des risques. Rapport fait au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST). Sénat, No. (Rapport n°286 Tome I), Paris.

BMBF. Nano-map Allemagne. En ligne : www.nano-map.de

Boccuni F, Rondinone B, Petyx C, Iavicoli S (2008) Potential occupational exposure to manufactured nanoparticles in Italy. *Journal of Cleaner Production* **16**(8–9), 949-956.

Bonner JC, Silva RM, *et al.* (2013) Interlaboratory Evaluation of Rodent Pulmonary Responses to Engineered Nanomaterials: The NIEHS Nano GO Consortium. *Environmental Health Perspectives* **121**(6), 676-682.

Borraz O (2008) 'Les politiques du risque.' (Presses de Sciences Po: Paris)

Botta C, Labille J, Auffan M, Borschneck D, Miche H, Cabié M, Masion A, Rose J, Bottero J-Y (2011) TiO2-based nanoparticles released in water from commercialized sunscreens in a life-cycle perspective: Structures and quantities. *Environmental Pollution* **159**(6), 1543-1550.

Boutou-Kempf O, Marchand J-L, Imbernon E (2011) Éléments de faisabilité pour un dispositif de surveillance épidémiologique des travailleurs exposés aux nanomatériaux intentionnellement produits. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice.

Bouwmeester H, Dekkers S, Noordam M, Hagens W, Bulder A, de Heer C, ten Voorde S, Wijnhoven S, Sips A (2007) Health impact of nanotechnologies in food production. RIVM, No. 000200704, Bilthoven

Brignon JM (2010) Nouveaux produits nanométriques: bénéfices et risques sociétaux. In 'Les nanosciences.'. pp. 515-520. (Belin: Paris)

Brouwer D, Duuren-Stuurman Bv, Berges M, Jankowska E, Bard D, Mark D (2009) From workplace air measurement results toward estimates of exposure? Development of a strategy to assess exposure to manufactured nano-objects. *Journal of Nanoparticle Research* **11**(8), 1867-1881.

Bullich V (2009) Du mode d'existence des nanosciences et des nanotechnologies dans l'espace public. In. ' (EHESS - GSPR)

Burdett G, Bard D, Kelly A, Thorpe A (2013) The effect of surface coatings on the dustiness of a calcium carbonate nanopowder. *Journal of Nanoparticle Research* **15**(1), 1-17.

Cedervall T, Lynch I, Lindman S, Berggård T, Thulin E, Nilsson H, Dawson KA, Linse S (2007) Understanding the nanoparticle-protein corona using methods to quantify exchange rates and affinities of proteins for nanoparticles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **104**(7), 2050-2055.

Cellule Innovation de l'U. I. C. (2009) Guide de bonnes pratiques Nanomatériaux et HSE. In. ' (CP Chimie Production)

Choi J-Y, Ramachandran G, Kandlikar M (2009) The Impact of Toxicity Testing Costs on Nanomaterial Regulation. *Environmental Science & Technology* **43**(9), 3030-3034.

Collectif (2011) Tiered Approach to an Exposure Measurement and Assessment of Nanoscale Aerosols Released from Engineer. (Strategy document). BAuA, BG RCI, IFA, IUTA, TUD, VCI, Germany.

Colman BP, Arnaout CL*, et al.* (2013) Low Concentrations of Silver Nanoparticles in Biosolids Cause Adverse Ecosystem Responses under Realistic Field Scenario. *PLoS ONE* **8**(2), e57189.

Comité Consultatif National d'Ethique (2007) Avis n°96 - Questions éthiques posées par les nanosciences, les nanotechnologies et la santé. In. ' (Comité Consultatif National d'Ethique)

Commission Européenne (2013) Rapport général sur le règlement REACH- Apport de la Commission au Parlement Européen, au Conseil, au Comité Économique et Social Européen et au Comité des Régions conformément à l'article 117, paragraphe 4, du règlement REACH et à l'article 46, paragraphe 2, du règlement CLP, ainsi que ré-examen de certains éléments du règlement REACH conformément à son article 75, paragraphe 2, et à son article 138, paragraphes 2, 3 et 6. Commission Européenne, No. COM(2013) 49 final, Bruxelles.

CPP (2010) La décision publique face à l'incertitude. Clarifier les règles, améliorer les outils. Comité de la prévention et de la précaution Paris.

Creutzenberg O, Bellmann B, Korolewitz R, Koch W, Mangelsdorf I, Tillmann T, Schaudien D (2012) Change in agglomeration status and toxicokinetic fate of various nanoparticles in vivo following lung exposure in rats. *Inhalation Toxicology* **24**(12), 821-830.

Cui Y, Liu H*, et al.* (2012) Gene Expression in Liver Injury Caused by Long-term Exposure to Titanium Dioxide Nanoparticles in Mice. *Toxicological Sciences* **128**(1), 171-185.

Dahm MM, Evans DE, Schubauer-Berigan MK, Birch ME, Deddens JA (2013) Occupational exposure assessment in carbon nanotube and nanofiber primary and secondary manufacturers: mobile direct-reading sampling. *Annals of Occupational Hygiene* **57**(3), 328-344.

Dahmann D, Monz C (2011) Determination of dustiness of nanostructured materials. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* **71**(11/12), 481-487.

das Neves J, Rocha CMR, Gonçalves MP, Carrier RL, Amiji M, Bahia MF, Sarmento B (2012) Interactions of microbicide nanoparticles with a simulated vaginal fluid. *Molecular Pharmaceutics* **9**(11), 3347-3356.

Dedessus-Le-Moustier N, Drais E (2012) Le rôle de l'employeur et du travailleur dans la prévention des risques liés aux nanotubes de carbone : la prévention à l'épreuve des risques incertains. In 'De l'innovation à l'utilisation des nanomatériaux. Le cadre normatif des nanotubes de carbone.' (Larcier: Bruxelles, Paris)

Dekkers S, Krystek P, Peters RJB, Lankveld DPK, Bokkers BGH, van Hoeven-Arentzen PH, Bouwmeester H, Oomen AG (2011) Presence and risks of nanosilica in food products. *Nanotoxicology* **5**(3), 393-405.

DGCIS (2011) Nanotechnologies : surtout des PME fortement investies dans la R & D. In 'Le 4 pages. ')

DGCIS (2012) Les réalités industrielles dans le domaine des nanomatériaux en France : Analyse de la réalité du poids des nanomatériaux dans la filière industrielle concernée. Dgcis, Paris.

Donaldson K, Schinwald A, Murphy F, Cho W-S, Duffin R, Tran L, Poland C (2013) The Biologically Effective Dose in Inhalation Nanotoxicology. *Accounts of Chemical Research* **46**(3), 723-732.

Dong MS, Choi J-Y*, et al.* (2013) Gene expression profiling of kidneys from Sprague-Dawley rats following 12-week inhalation exposure to silver nanoparticles. *Toxicology Mechanisms and Methods* **23**(6), 437-448.

Drescher D, Giesen C, Traub H, Panne U, Kneipp J, Jakubowski N (2012) Quantitative Imaging of Gold and Silver Nanoparticles in Single Eukaryotic Cells by Laser Ablation ICP-MS. *Analytical Chemistry* **84**(22), 9684-9688.

DuPont (2007) NANO Risk Framework. Environmental Defense – DuPont Nano Partnership. Dupont, Wilmington.

Dupuy JP, Roure F (2004) Les nanotechnologies : éthique et prospective industrielle. Tome 1. Conseil général des mines, Conseil général des technologies de l'information, Paris.

Efsa (2012) EFSA Scientific Network of risk assessment of nanotechnologies in food and feed. Technical report. Efsa, No. (2012:EN-246), Parma.

Elsabahy M, Wooley KL (2013) Cytokines as biomarkers of nanoparticle immunotoxicity. *Chemical Society reviews* **42**(12), 5552-5576.

Epa VC, Burden FR, Tassa C, Weissleder R, Shaw S, Winkler DA (2012) Modeling Biological Activities of Nanoparticles. *Nano Letters* **12**(11), 5808-5812.

European Commission. Key areas of the European Strategy and the Action Plan. En ligne: http://ec.europa.eu/nanotechnology/key_en.html

Evans DE, Turkevich LA, Roettgers CT, Deye GJ, Baron PA (2013) Dustiness of fine and nanoscale powders. *Annals of Occupational Hygiene* **57**(2), 261-277.

FAO (2009) Biosafety of Genetically Modified Organisms: Basic concepts, methods and issues. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome.

Fédération Nationale des Industries C (2009) AZF - Débat Public à toulouse le 19 mai 2009. In 'Courrier Fédéral (Bulletin d'information du Secrétariat Fédéral de la FNIC-CGT). ' pp. 9-10)

Ferry JL, Craig P*, et al.* (2009) Transfer of gold nanoparticles from the water column to the estuarine food web. *Nature Nanotechnology* **4**(7), 441-444.

Fierz M, Houle C, Steigmeier P, Burtscher H (2011) Design, Calibration, and Field Performance of a Miniature Diffusion Size Classifier. *Aerosol Science and Technology* **45**(1), 1-10.

Fleury D, Bomfim JAS*, et al.* (2013) Identification of the main exposure scenarios in the production of CNT-polymer nanocomposites by melt-moulding process. *Journal of Cleaner Production* **53**, 22-36.

Fondation Sciences Citoyennes Nanodéfis pour l'énergie : quels développements durables et équitables ? In 'CAFÉS DU VIVANT (cycle de conférences)', 2006/03/08/ 2006. (Paris, France)

FOPH-FOEN. Precautionary matrix for synthetic nanomaterials. En ligne : http://www.bag.admin.ch/nanotechnologie/12171/12174/index.html?lang=en

Fourches D, Pu D, Tassa C, Weissleder R, Shaw SY, Mumper RJ, Tropsha A (2010) Quantitative nanostructure-activity relationship modeling. *ACS Nano* **4**(10), 5703-12.

Fourches D, Pu D, Tropsha A (2011) Exploring quantitative nanostructure-activity relationships (QNAR) modeling as a tool for predicting biological effects of manufactured nanoparticles. *Combinatorial chemistry & high throughput screening* **14**(3), 217-225.

FPS (2013) Study of the scope of a belgian national register for nanomaterials and products containing nanomaterials. Final report. Federal Public Service Health, Food Chain Safety and Environment, No. (DG5/MR/JP/12026), Brussels.

Fraga S, Faria H*, et al.* (2013) Influence of the surface coating on the cytotoxicity, genotoxicity and uptake of gold nanoparticles in human HepG2 cells. *Journal of Applied Toxicology* **33**(10), 1111-1119.

Fransman W, Pelzer J*, et al.* Development of a Nano Exposure and Contextual Infor Mation Database (NECID). In '3rd International Conference on Safe production and use of nanomaterials - Nanosafe 2012', 2012/11/13/15 2012, pp. P1c-2. (Grenoble, France)

Freese C, Uboldi C, Gibson MI, Unger RE, Weksler BB, Romero IA, Couraud P-O, Kirkpatrick C (2012) Uptake and cytotoxicity of citrate-coated gold nanospheres: Comparative studies on human endothelial and epithelial cells. *Particle and Fibre Toxicology* **9**(1).

Friends of the Earth. Antaria finally admits its sunscreen ingredient is a nanomaterial | Nanotechnology Project - Friends of the Earth. En ligne: http://nano.foe.org.au/antaria-finally-admits-its-sunscreen-ingredient-nanomaterial

Friends of the Earth. Tests reveal potentially toxic titanium dioxide in sunscreen and cosmetics. En ligne: http://www.foe.org/news/archives/2013-03-05-tests-reveal-potentially-toxic-titanium-dioxide-in-sunscreens-cosmetics

Friends of the Earth (2010) Nanotechnology, climate and energy: over-heated promises and hot air | Friends of the Earth Europe. Friends of the Earth, Brussels.

Fruhwirth GO, Fernandes LP*, et al.* (2011) How Förster Resonance Energy Transfer Imaging Improves the Understanding of Protein Interaction Networks in Cancer Biology. *ChemPhysChem* **12**(3), 442-461.

Gasser M, Wick P, Clift MJD, Blank F, Diener L, Yan B, Gehr P, Krug HF, Rothen-Rutishauser B (2012) Pulmonary surfactant coating of multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) influences their oxidative and pro-inflammatory potential in vitro. *Particle and Fibre Toxicology* **9**.

Geraets L, Oomen AG, Schroeter JD, Coleman VA, Cassee FR (2012) Tissue distribution of inhaled micro- and nano-sized cerium oxide particles in rats: results from a 28-day exposure study. *Toxicological Sciences* **127**(2), 463-473.

Gonzalez L, Lison D, Kirsch-Volders M (2008) Genotoxicity of engineered nanomaterials: A critical review. *Nanotoxicology* **2**(4), 252-273.

Grieger KD, Hansen SF, Baun A (2009) The known unknowns of nanomaterials: Describing and characterizing uncertainty within environmental, health and safety risks. *Nanotoxicology* **3**(3), 222-233.

Grieger KD, Hansen SF, Baun A (2013) Nanoparticles: Uncertainty Risk Analysis. *Encyclopedia of Environmental Management*, 1720-1729.

Gui S, Sang X*, et al.* (2013) Intragastric exposure to titanium dioxide nanoparticles induced nephrotoxicity in mice, assessed by physiological and gene expression modifications. *Particle and Fibre Toxicology* **10**.

Hackenberg S, Zimmermann F-Z*, et al.* (2011) Repetitive exposure to zinc oxide nanoparticles induces dna damage in human nasal mucosa mini organ cultures. *Environmental and Molecular Mutagenesis* **52**(7), 582-589.

Handy RD, van den Brink N*, et al.* (2012) Practical considerations for conducting ecotoxicity test methods with manufactured nanomaterials: what have we learnt so far? *Ecotoxicology* **21**(4), 933-972.

Hansen SF, Baun A, Alstrup-Jensen K (2011) NanoRiskCat – a conceptual decision support tool for nanomaterials. Danish Ministry of the Environment, No. (Environmental Project No. 1372 2011).

Hansen T, Clermont G, Alves A, Eloy R, Brochhausen C, Boutrand JP, Gatti AM, Kirkpatrick CJ (2006) Biological tolerance of different materials in bulk and nanoparticulate form in a rat model: sarcoma development by nanoparticles. *Journal of the Royal Society Interface* **3**(11), 767-775.

HEI (2001) Evaluation of human health risk from Cerium added to diesel fuel. Health Effects Institute, No. (Communication 9), Boston.

Honma M, Hayashi M (2011) Comparison of in vitro micronucleus and gene mutation assay results for p53-competent versus p53-deficient human lymphoblastoid cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis* **52**(5), 373-384.

Honnert B, Grzebyk M (2011) Enquête sur l'utilisation industrielle de nano-objets. Difficultés d'identification des entreprises Production et utilisation industrielle des particules nanostructurées. *Hygiène et Sécurité du Travail*(ND2340).

Honnert B, Mater G (2012) Utilisation du dioxyde de titane nanométrique. Cas de la filière du BTP. *Hygiène et Sécurité du Travail*(ND2340).

Honnert B, Vincent R (2007) Production et utilisation industrielle des particules nanostructurées - note. *Hygiène et Sécurité du Travail*(ND2277).

Hotze EM, Bottero J-Y, Wiesner MR (2010) Theoretical framework for nanoparticle reactivity as a function of aggregation state. *Langmuir* **26**(13), 11170-11175.

Hougaard KS, Jackson P*, et al.* (2010) Effects of prenatal exposure to surface-coated nanosized titanium dioxide (UV-Titan). A study in mice. *Particle and Fibre Toxicology* **7**(1).

Hristozov DR, Gottardo S, Cinelli M, Isigonis P, Zabeo A, Critto A, Van Tongeren M, Tran L, Marcomini A (2014) Application of a quantitative weight of evidence approach for ranking and prioritising occupational exposure scenarios for titanium dioxide and carbon nanomaterials. *Nanotoxicology* **8**(2), 117-131.

Hristozov DR, Zabeo A, Foran C, Isigonis P, Critto A, Marcomini A, Linkov I (2012) A weight of evidence approach for hazard screening of engineered nanomaterials. *Nanotoxicology*.

Hullmann A (2006) The economic development of nanotechnology - an indicators based analysis. European Commission, DG Research, Brussels.

Hussain S, Vanoirbeek JAJ, Hoet PHM (2012) Interactions of nanomaterials with the immune system. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Nanomedicine and Nanobiotechnology* **4**(2), 169-183.

IFA. Technical information: Ultrafine aerosols and nanoparticles at the workplace. En ligne: http://www.dguv.de/ifa/Fachinfos/Nanopartikel-am-Arbeitsplatz/Beurteilung-von-Schutzma%C3%9Fnahmen/index-2.jsp

Ingle T, Dervishi E, Biris AR, Mustafa T, Buchanan RA, Biris AS (2013) Raman spectroscopy analysis and mapping the biodistribution of inhaled carbon nanotubes in the lungs and blood of mice: Carbon nanotubes in lungs and blood as detected by Raman spectroscopy. *Journal of Applied Toxicology* **33**(10), 1044-1052.

Ipen, EEB (2009) Nanotechnology and the environment: A mismatch between claims and reality.

IRGC (2006) White paper on nanotechnology risk governance. International Risk Governance Council, Geneva.

Jacoby J, Bau S, Witschger O (2011) CAIMAN: a versatile facility to produce aerosols of nanoparticles. *Journal of Physics: Conference Series* **304**(1).

Jassby D, Farner Budarz J, Wiesner M (2012) Impact of Aggregate Size and Structure on the Photocatalytic Properties of TiO2 and ZnO Nanoparticles. *Environmental Science & Technology* **46**(13), 6934-6941.

Jeon K, Yu IJ, Ahn K-H (2012) Evaluation of newly developed nose-only inhalation exposure chamber for nanoparticles. *Inhalation Toxicology* **24**(9), 550-556.

Kaminski H, Kuhlbusch TAJ*, et al.* (2013) Comparability of mobility particle sizers and diffusion chargers. *Journal of Aerosol Science* **57**, 156-178.

Klaine SJ, Koelmans AA, Horne N, Carley S, Handy RD, Kapustka L, Nowack B, von der Kammer F (2012) Paradigms to assess the environmental impact of manufactured nanomaterials. *Environmental Toxicology and Chemistry* **31**(1), 3-14.

Klein SG, Hennen J, Serchi T, Blömeke B, Gutleb AC (2011) Potential of coculture in vitro models to study inflammatory and sensitizing effects of particles on the lung. *Toxicology in Vitro* **25**(8), 1516-1534.

Kuhlbusch TAJ, Asbach C, Fissan H, Göhler D, Stintz M (2011) Nanoparticle exposure at nanotechnology workplaces: A review. *Particle and Fibre Toxicology* **8**(1).

Kulvietis V, Zalgeviciene V, Didziapetriene J, Rotomskis R (2011) Transport of nanoparticles through the placental barrier. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* **225**(4), 225-234.

Kundu JK, Surh Y-J (2008) Inflammation: Gearing the journey to cancer. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* **659**(1–2), 15-30.

Labille J, Feng J, Botta C, Borschneck D, Sammut M, Cabie M, Auffan M, Rose J, Bottero J-Y (2010) Aging of TiO2 nanocomposites used in sunscreen. Dispersion and fate of the degradation products in aqueous environment. *Environmental Pollution* **158**(12), 3482-3489.

Landsiedel R, Kapp MD, Schulz M, Wiench K, Oesch F (2009) Genotoxicity investigations on nanomaterials: Methods, preparation and characterization of test material, potential artifacts and limitations—Many questions, some answers. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* **681**(2–3), 241-258.

Larrère R Ethique, choix technologiques et choix de société. In 'Quelle place pour la chimie dans une société durable ?', 2009/10/23/ 2009. (Cargèse, Corse)

Laurent B (2010) 'Les politiques des nanotechnologies: pour un traitement démocratique d'une science émergente.' (Charles Léopold Mayer: Paris)

Lehoux N, Vallée P (2004) Analyse multicritères. In. ' (Ecole Polytechnique de Montréal: Montréal)

Leite-Silva VR, Le Lamer M*, et al.* (2013) The effect of formulation on the penetration of coated and uncoated zinc oxide nanoparticles into the viable epidermis of human skin in vivo. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **84**(2), 297-308.

Leskinen J, Joutsensaari J*, et al.* (2012) Comparison of nanoparticle measurement instruments for occupational health applications. *Journal of Nanoparticle Research* **14**(2), 1-16.

Levard C, Hotze EM, Lowry GV, Brown GE (2012) Environmental Transformations of Silver Nanoparticles: Impact on Stability and Toxicity. *Environmental Science & Technology* **46**(13), 6900-6914.

Li B, Ze Y*, et al.* (2013) Molecular mechanisms of nanosized titanium dioxide-induced pulmonary injury in mice. *PLoS One* **8**(2).

Li R, Wang X*, et al.* (2013) Surface charge and cellular processing of covalently functionalized multiwall carbon nanotubes determine pulmonary toxicity. *ACS nano* **7**(3), 2352-2368.

Linkov I, Bates ME, Trump BD, Seager TP, Chappell MA, Keisler JM (2013) For nanotechnology decisions, use decision analysis. *Nano Today* **8**(1), 5-10.

Loo Y, Grigsby CL, Yamanaka YJ, Chellappan MK, Jiang X, Mao H-Q, Leong KW (2012) Comparative study of nanoparticle-mediated transfection in different GI epithelium co-culture models. *Journal of Controlled Release* **160**(1), 48-56.

Lowry GV, Espinasse BP*, et al.* (2012) Long-Term Transformation and Fate of Manufactured Ag Nanoparticles in a Simulated Large Scale Freshwater Emergent Wetland. *Environmental Science & Technology* **46**(13), 7027-7036.

Lundqvist M, Stigler J, Elia G, Lynch I, Cedervall T, Dawson KA (2008) Nanoparticle size and surface properties determine the protein corona with possible implications for biological impacts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **105**(38), 14265-14270.

Lupu AR, Popescu T (2013) The noncellular reduction of MTT tetrazolium salt by TiO2 nanoparticles and its implications for cytotoxicity assays. *Toxicology in Vitro* **27**(5), 1445-1450.

Luther W (2009) Nano.DE-Report 2009. Status Quo der Nanotechnologie in Deutschland. BMBF, Referat Nanomaterialien, Neue Werkstoffe, Bonn.

Lux Research (2005) A prudent approach to nanotech environmental, health, and safety risks. Lux Research, New York.

Lux Research (2006) The Nanotech Report - State of the Market Report. (4th Edition -Volume II). Lux Research, New York.

Malfatti MA, Palko HA, Kuhn EA, Turteltaub KW (2012) Determining the Pharmacokinetics and Long-Term Biodistribution of SiO2 Nanoparticles In Vivo Using Accelerator Mass Spectrometry. *Nano Letters* **12**(11), 5532-5538.

Mantovani E, D'Andrea A (2004) Dove fioriscono in Italia le nanotecnologie: la presenza nelle Region . [Where the nanotechnologies flourish in Italy: presence in the regions]. In 'Nanotech It Newsletter. ' pp. 2-3)

McClements DJ, Xiao H (2012) Potential biological fate of ingested nanoemulsions: influence of particle characteristics. *Food & Function* **3**(3), 202-220.

Meier R, Clark K, Riediker M (2013) Comparative Testing of a Miniature Diffusion Size Classifier to Assess Airborne Ultrafine Particles Under Field Conditions. *Aerosol Science and Technology* **47**(1), 22-28.

Mertes P, Praplan AP*, et al.* (2013) A Compact and Portable Deposition Chamber to Study Nanoparticles in Air-Exposed Tissue. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery* **26**(4), 228-235.

MESONNET (2010-2014) Utilisation de mésocosmes terrestres et aquatiques en réseau pour l'évaluation du risque associé à la dispersion de nanoparticules manufacturées. In. ' (Programme de Recherche P2N)

Methner M, Hodson L, Dames A, Geraci C (2010a) Nanoparticle Emission Assessment Technique (NEAT) for the identification and measurement of potential inhalation exposure to engineered nanomaterials--Part B: Results from 12 field studies. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* **7**(3), 163-176.

Methner M, Hodson L, Geraci C (2010b) Nanoparticle Emission Assessment Technique (NEAT) for the identification and measurement of potential inhalation exposure to engineered nanomaterials--part A. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* **7**(3), 127-132.

Ministère du Développement durable. Bilan de la première année de déclaration - Ministère du Développement durable. En ligne : http://www.developpement-durable.gouv.fr/Bilan-de-la-premiere-annee-de.html

Minsitère de l'économie et des f. Analyse multicritères - Le Forum de la Performance. En ligne : http://www.performance-publique.budget.gouv.fr/la-performance-de-laction-publique/le-controle-de-gestion/approfondir/centre-de-ressources/qualite-et-controle-de-gestion/analyse-multicriteres.html

Monopoli MP, Åberg C, Salvati A, Dawson KA (2012) Biomolecular coronas provide the biological identity of nanosized materials. *Nature Nanotechnology* **7**(12), 779-786.

Mrakovcic M, Absenger M, Riedl R, Smole C, Roblegg E, Fröhlich LF, Fröhlich E (2013) Assessment of Long-Term Effects of Nanoparticles in a Microcarrier Cell Culture System. *PLoS One* **8**(2).

Muller J, Decordier I, Hoet PH, Lombaert N, Thomassen L, Huaux F, Lison D, Kirsch-Volders M (2008) Clastogenic and aneugenic effects of multi-wall carbon nanotubes in epithelial cells. *Carcinogenesis* **29**(2), 427-433.

Mura S, Hillaireau H*, et al.* (2011) Biodegradable nanoparticles meet the bronchial airway barrier: how surface properties affect their interaction with mucus and epithelial cells. *Biomacromolecules* **12**(11), 4136-4143.

Mwilu SK, El Badawy AM, Bradham K, Nelson C, Thomas D, Scheckel KG, Tolaymat T, Ma L, Rogers KR (2013) Changes in silver nanoparticles exposed to human synthetic stomach fluid: Effects of particle size and surface chemistry. *Science of The Total Environment* **447**, 90-98.

NANODEVICE. En ligne: http://www.nano-device.eu/

NanoEthics NanoEthics. In. ' (Springer Netherlands)

Nanogenotox. En ligne: www.nanogenotox.eu

Nanosh. En ligne: http://www.nanosafetycluster.eu/eu-nanosafety-cluster-projects/sixth-framework-programme-projects/nanosh.html

Napierska D, Thomassen LCJ, Vanaudenaerde B, Luyts K, Lison D, Martens JA, Nemery B, Hoet PHM (2012) Cytokine production by co-cultures exposed to monodisperse amorphous silica nanoparticles: The role of size and surface area. *Toxicology Letters* **211**(2), 98-104.

Nel A, Xia T, Meng H, Wang X, Lin S, Ji Z, Zhang H (2013) Nanomaterial Toxicity Testing in the 21st Century: Use of a Predictive Toxicological Approach and High-Throughput Screening. *Accounts of Chemical Research* **46**(3), 607-621.

Niosh (2011) Occupational Exposure to Titanium Dioxide. *Current Intelligence Bulletin* (63), 1-119.

Niosh (2013) Occupational Exposure to Carbon Nanotubes and Nanofibers. *Current Intelligence Bulletin* (65), 1-156.

Nogueira V, Lopes I, *et al.* (2012) Impact of organic and inorganic nanomaterials in the soil microbial community structure. *Science of The Total Environment* **424**, 344-350.

Nowack B, David RM, Fissan H, Morris H, Shatkin JA, Stintz M, Zepp R, Brouwer D (2013) Potential release scenarios for carbon nanotubes used in composites. *Environment International* **59**, 1-11.

Oberdörster G, Elder A, Rinderknecht A (2009) Nanoparticles and the brain: cause for concern? *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* **9**(8), 4996-5007.

Oberdörster G, Maynard A, *et al.* (2005) Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Particle and Fibre Toxicology* **2**.

Paik SY, Zalk DM, Swuste P (2008) Application of a Pilot Control Banding Tool for Risk Level Assessment and Control of Nanoparticle Exposures. *Annals of Occupational Hygiene* **52**, 419-428.

PMO (2008) 'Aujourd'hui le nanomonde: nanotechnologies, un projet de société totalitaire.' (L'Échappée: Montreuil)

Poland CA, Duffin R, *et al.* (2008) Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nature Nanotechnology* **3**(7), 423-428.

Powers CM, Bale AS, Kraft AD, Makris SL, Trecki J, Cowden J, Hotchkiss A, Gillespie PA (2013) Developmental neurotoxicity of engineered nanomaterials: identifying research needs to support human health risk assessment. *Toxicological Sciences* **134**(2), 225-242.

Prasad RY, Wallace K, *et al.* (2013) Effect of treatment media on the agglomeration of titanium dioxide nanoparticles: impact on genotoxicity, cellular interaction, and cell cycle. *ACS nano* **7**(3), 1929-1942.

Ramachandran G, Ostraat M, *et al.* (2011) A strategy for assessing workplace exposures to nanomaterials. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* **8**(11), 673-685.

Rauch J, Kolch W, Laurent S, Mahmoudi M (2013) Big signals from small particles: regulation of cell signaling pathways by nanoparticles. *Chemical Reviews* **113**, 3391-3406.

Ricaud M, Chazelet S, Bemer D, Thomas D (2011) Nanomatériaux. Filtration de l'air et protection des salariés. In. ' (INRS)

Ricaud M, Witschger O (2012) Les nanomatériaux. Définitions, risques toxicologiques, caractérisation de l'exposition professionnelle et mesures de prévention. In. ' (INRS)

Riego-Sintes J (2012) Regulation: Safety-test initiatives for nanomaterials. *Nature* **482**(7383), 35-35.

Sabbioni E, Fortaner S, *et al.* (2014) Interaction with culture medium components, cellular uptake and intracellular distribution of cobalt nanoparticles, microparticles and ions in Balb/3T3 mouse fibroblasts. *Nanotoxicology* **8**(1), 88-99.

Safe Work Australia (2010) An Evaluation of MSDS and Labels associated with the Use of Engineered Nanomaterials An Evaluation of MSDS and Labels associated with the Use of Engineered Nanomaterials. Safe Work Australia, No. 374, Australia.

Sakamoto Y, Nakae D*, et al.* (2009) Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats. *Journal of Toxicological Sciences* **34**(1), 65-76.

Sang X, Zheng L*, et al.* (2012) The chronic spleen injury of mice following long-term exposure to titanium dioxide nanoparticles. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A* **100**(4), 894-902.

Sargent LM, Shvedova AA*, et al.* (2009) Induction of aneuploidy by single-walled carbon nanotubes. *Environmental and Molecular Mutagenesis* **50**(8), 708-717.

Savolainen K, Alenius H, Norppa H, Pylkkänen L, Tuomi T, Kasper G (2010) Risk assessment of engineered nanomaterials and nanotechnologies--a review. *Toxicology* **269**(2-3), 92-104.

Scenihr (2010) Scientific Basis for the Definition of the Term "nanomaterial". European Comission, Brussels.

Scenihr (2012) Memorandum on the use of the scientific literature for human health risk assessment purposes – weighing of evidence and expression of uncertainty. European Comission, Brussels.

Schleh C, Kreyling WG, Lehr C-M (2013) Pulmonary surfactant is indispensable in order to simulate the in vivo situation. *Particle and Fibre Toxicology* **10**.

Schmid K, Danuser B, Riediker M (2010) Nanoparticle usage and protection measures in the manufacturing industry--a representative survey. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* **7**(4), 224-232.

Schnackenberg LK, Sun J, Beger RD (2012) Metabolomics techniques in nanotoxicology studies. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* **926**, 141-156.

Schuster BS, Suk JS, Woodworth GF, Hanes J (2013) Nanoparticle diffusion in respiratory mucus from humans without lung disease. *Biomaterials* **34**(13), 3439-3446.

Sciences et Démocratie Les citoyens face aux nanotechnologies : quels défis ? In 'Débats de société sur les enjeux des technologies et des sciences', 2013/05/18/ 2013. (Paris)

Senjen R, Hansen SF (2011) Towards a nanorisk appraisal framework. *Comptes Rendus Physique* **12**(7), 637-647.

Seok SH, Cho W-S*, et al.* (2013) Rat pancreatitis produced by 13-week administration of zinc oxide nanoparticles: biopersistence of nanoparticles and possible solutions. *Journal of Applied Toxicology* **33**(10), 1089-1096.

Sergent J-A, Paget V, Chevillard S (2012) Toxicity and genotoxicity of nano-SiO2 on human epithelial intestinal HT-29 cell line. *Annals of Occupational Hygiene* **56**(5), 622-630.

Shahare B, Yashpal M (2013) Toxic effects of repeated oral exposure of silver nanoparticles on small intestine mucosa of mice. *Toxicology Mechanisms and Methods* **23**(3), 161-167.

Shimizu M, Tainaka H, Oba T, Mizuo K, Umezawa M, Takeda K (2009) Maternal exposure to nanoparticulate titanium dioxide during the prenatal period alters gene expression related to brain development in the mouse. *Particle and Fibre Toxicology* **6**(1).

Shrivastava S, Nuffer JH, Siegel RW, Dordick JS (2012) Position-Specific Chemical Modification and Quantitative Proteomics Disclose Protein Orientation Adsorbed on Silica Nanoparticles. *Nano Letters* **12**(3), 1583-1587.

Simko M, Mattsson M-O (2010) Risks from accidental exposures to engineered nanoparticles and neurological health effects: A critical review. *Particle and Fibre Toxicology* **7**.

Singh N, Manshian B, Jenkins GJS, Griffiths SM, Williams PM, Maffeis TGG, Wright CJ, Doak SH (2009) NanoGenotoxicology: the DNA damaging potential of engineered nanomaterials. *Biomaterials* **30**(23-24), 3891-3914.

SRU (2011) Precautionary Strategies for Managing Nanomaterials - Summary for policy makers. SRU, Berlin.

Stone V, Nowack B*, et al.* (2010) Nanomaterials for environmental studies: classification, reference material issues, and strategies for physico-chemical characterisation. *Science of The Total Environment* **408**(7), 1745-1754.

Sun J, Chen, Xue (2013) Kupffer cell-mediated hepatic injury induced by silica nanoparticles in vitro and in vivo. *International Journal of Nanomedicine*.

Sun Q, Tan D*, et al.* (2012) Pulmotoxicological effects caused by long-term titanium dioxide nanoparticles exposure in mice. *Journal of Hazardous Materials* **235-236**, 47-53.

Takagi A, Hirose A, Nishimura T, Fukumori N, Ogata A, Ohashi N, Kitajima S, Kanno J (2008) Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *Journal of Toxicological Sciences* **33**(1), 105-116.

Teeguarden JG, Hinderliter PM, Orr G, Thrall BD, Pounds JG (2007) Particokinetics In Vitro: Dosimetry Considerations for In Vitro Nanoparticle Toxicity Assessments. *Toxicological Sciences* **95**(2), 300-312.

The Royal Society (2004) Nanoscience and Nanotechnologies : Opportunities and Uncertainties. The Royal Society, Plymouth.

TNO (2012) Pilot" Kennisdelen Nano in de verfketen. TNO No. (V9445 | 1), The Netherlands.

Trabelsi H, Azzouz I, Sakly M, Abdelmelek H (2013) Subacute toxicity of cadmium on hepatocytes and nephrocytes in the rat could be considered as a green biosynthesis of nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine* **8**, 1121-1128.

Troncoso E, Aguilera JM, McClements DJ (2012) Influence of particle size on the in vitro digestibility of protein-coated lipid nanoparticles. *Journal of Colloid and Interface Science* **382**(1), 110-116.

Trottier E, Duquet D (2006) Éthique et nanotechnologies se donner les moyens d'agir. Résumé et recommandations de l'avis. Commission de l'éthique de la science et de la technologie, Québec.

Trouiller B, Reliene R, Westbrook A, Solaimani P, Schiestl RH (2009) Titanium dioxide nanoparticles induce DNA damage and genetic instability in vivo in mice. *Cancer Research* **69**(22), 8784-8789.

Valdiglesias V, Costa C, Kiliç G, Costa S, Pásaro E, Laffon B, Teixeira JP (2013) Neuronal cytotoxicity and genotoxicity induced by zinc oxide nanoparticles. *Environment International* **55**, 92-100.

van der Zande M, Vandebriel RJ*, et al.* (2012) Distribution, elimination, and toxicity of silver nanoparticles and silver ions in rats after 28-day oral exposure. *ACS nano* **6**(8), 7427-7442.

Vivagora Nanobiotechnologies : quelles responsabilités ? quelles finalités ? In 'Cycle Nanoviv', 2006/12/11/ 2006. (Grenoble, France)

Walczak AP, Fokkink R, Peters R, Tromp P, Herrera Rivera ZE, Rietjens IMCM, Hendriksen PJM, Bouwmeester H (2013) Behaviour of silver nanoparticles and silver ions in an in vitro human gastrointestinal digestion model. *Nanotoxicology* **7**, 1198-1210.

Walkey CD, Chan WC (2012) Understanding and controlling the interaction of nanomaterials with proteins in a physiological environment. *Chemical Society Reviews* **41**(7), 2780-2799.

Wang J, Liu Y*, et al.* (2008) Time-dependent translocation and potential impairment on central nervous system by intranasally instilled TiO(2) nanoparticles. *Toxicology* **254**(1-2), 82-90.

Warheit DB, Borm PJA, Hennes C, Lademann J (2007) Testing strategies to establish the safety of nanomaterials: conclusions of an ECETOC workshop. *Inhalation Toxicology* **19**(8), 631-643.

Weir A, Westerhoff P, Fabricius L, von Goetz N (2012) Titanium Dioxide Nanoparticles in Food and Personal Care Products. *Environmental science & technology* **46**(4), 2242-2250.

Wick P, Malek A, *et al.* (2010) Barrier Capacity of Human Placenta for Nanosized Materials. *Environmental Health Perspectives* **118**(3), 432-436.

Wickson F, Gillund F, Myhr AI (2010) Treating Nanoparticles with Precaution: Recognising Qualitative Uncertainty in Scientific Risk Assessment (Chapter 18). In 'Nano meets macro: social perspectives on nanoscale sciences and technologies.' pp. 445-472. (Pan Stanford Publishing: Singapore)

Winkler DA, Mombelli E, Pietroiusti A, Tran L, Worth A, Fadeel B, McCall MJ (2013) Applying quantitative structure-activity relationship approaches to nanotoxicology: current status and future potential. *Toxicology* **313**(1), 15-23.

Witschger O, Le Bihan O, Reynier M, Durand C, Marchetto A, Zimmermann E, Charpentier D (2012) Préconisations en matière de caractérisation des potentiels d'émission et d'exposition professionnelle aux aérosols lors d'opérations mettant en oeuvre des nanomatériaux. (Fiche ND 2355-226-12). *Hygiène et sécurité du travail* (226), 41-55.

Wong SWY, Leung KMY, Djurišić AB (2013) A Comprehensive Review on the Aquatic Toxicity of Engineered Nanomaterials. *Reviews in Nanoscience and Nanotechnology* **2**(2), 79-105.

World Economic Forum (2009) World Economic Forum Annual Report 2008-2009. World Economic Forum Geneva.

World Economic Forum, Marsh, McLennan C, Swiss Reinsurance C, Wharton Center for Risk M, University of P, Zurich Financial S (2011) Global Risks 2011, 6th Ed. An initiative of the Risk Response Network. World Economic Forum, Geneva.

Xia T, Hamilton RF, *et al.* (2013) Interlaboratory Evaluation of in Vitro Cytotoxicity and Inflammatory Responses to Engineered Nanomaterials: The NIEHS Nano GO Consortium. *Environmental Health Perspectives* **121**(6), 683-690.

Xia XR, Monteiro-Riviere NA, Mathur S, Song X, Xiao L, Oldenberg SJ, Fadeel B, Riviere JE (2011) Mapping the Surface Adsorption Forces of Nanomaterials in Biological Systems. *ACS Nano* **5**(11), 9074-9081.

Yamashita K, Yoshioka Y, *et al.* (2011) Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. *Nature Nanotechnology* **6**(5), 321-328.

Yanamala N, Kagan VE, Shvedova AA (2013) Molecular modeling in structural nano-toxicology: interactions of nano-particles with nano-machinery of cells. *Advanced Drug Delivery Reviews* **65**(15), 2070-2077.

Yoshida S, Hiyoshi K, Oshio S, Takano H, Takeda K, Ichinose T (2010) Effects of fetal exposure to carbon nanoparticles on reproductive function in male offspring. *Fertility and Sterility* **93**(5), 1695-1699.

Zhang H, Burnum KE, *et al.* (2011) Quantitative proteomics analysis of adsorbed plasma proteins classifies nanoparticles with different surface properties and size. *Proteomics* **11**(23), 4569-4577.

Zhu X, Wang J, Zhang X, Chang Y, Chen Y (2010) Trophic transfer of TiO(2) nanoparticles from Daphnia to zebrafish in a simplified freshwater food chain. *Chemosphere* **79**(9), 928-933.

Zimmermann E, Derrough S, Locatelli D, Durand C, Fromaget JL, Lefranc E, Ravanel X, Garrione J (2012) Results of potential exposure assessments during the maintenance and cleanout of deposition equipment. *Journal of Nanoparticle Research* **14**(10), 1-17.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine

anses
alimentation, environnement, travail

Maisons-Alfort, le 11 JAN. 2012

AUTOSAISINE

relative aux missions du groupe de travail « Nanomatériaux et santé – alimentation, environnement, travail »

L'Anses peut se saisir elle-même de toute question entrant dans son champ de compétence (article R. 1336-16 du code de la santé publique).
Le présent document décrit les questions posées et les principales modalités en lien dans le cadre d'une autosaisine.

Thématiques et objectifs :

L'autosaisine proposée vise à répondre aux enjeux de connaissance et notamment de veille sur les dangers, les expositions et les risques sanitaires éventuels liés aux nanomatériaux manufacturés présents dans l'environnement ou liés aux usages alimentaires, pour la population générale et en milieu de travail.

Contexte de l'autosaisine :

Parmi les risques émergents, les enjeux sanitaires liés au développement, aux usages et à la dispersion environnementale des nanomatériaux manufacturés occupent une place importante. Depuis 2006, plusieurs rapports d'expertise ont été publiés par l'Agence sur les risques sanitaires liés aux expositions alimentaires, environnementales et en milieu de travail qui soulignent les besoins de connaissances, de veille et de recherche sur les dangers, les expositions et les risques éventuels pour la santé humaine.

Parallèlement à ces activités d'expertise, l'Agence a largement contribué aux actions de développement de nouvelles méthodologies d'évaluation des risques, notamment en direction des professionnels et à la définition de tests de sécurité sanitaires et environnementaux, aussi bien sur la scène nationale qu'internationale (Afnor, ISO, OCDE, Commission européenne).

Les travaux d'expertise de l'Anses sur les nanomatériaux manufacturés incluent : la veille scientifique, l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux, les développements méthodologiques, les études visant à connaître l'exposition de populations spécifiques aux nanomatériaux et la diffusion d'information à différents publics (population générale et professionnelle). L'appel à projets de recherche en santé environnement et travail permet par ailleurs de soutenir des projets de recherche dans les champs de compétence de l'Agence.

Le développement de l'activité de veille scientifique sur les nanomatériaux manufacturés et leurs risques éventuels pour la santé et l'environnement est essentiel pour assurer la cohérence entre les différents travaux d'expertise coordonnés par l'Agence. Aussi, pour répondre à cette nécessité, l'Agence se propose de créer un groupe de travail (GT) pérenne « Nanomatériaux et santé – alimentation, environnement, travail » placé sous l'égide de son comité d'experts spécialisés (CES) « agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements », dont l'objet sera notamment de produire, tous les ans, un état des connaissances relatif aux dangers, aux expositions et aux risques sanitaires et environnementaux associés aux nanomatériaux pour l'ensemble de leurs usages. Les travaux du groupe seront menés en bonne coordination

1/2

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,
10, rue Pierre Curie, F94701 Maisons-Alfort Cedex - Téléphone : + 33 (0)1 49 77 13 50 - Télécopie : + 33 (0)1 49 77 27 78 - www.anses.fr

avec les CES compétents en matière de produits réglementés au niveau européen (REACh, *etc.*) ou national, en particulier concernant les caractéristiques physico-chimiques des nanomatériaux, et les CES compétents en matière de risques liés à l'alimentation, au milieu aérien, et à l'eau.

Questions sur lesquelles portent les travaux d'expertise à mener :

- **réaliser annuellement un état des connaissances relatives aux risques sanitaires et environnementaux éventuels associés aux nanomatériaux manufacturés pour l'ensemble de leurs usages.**
  Une telle publication nécessitera de considérer l'ensemble de la littérature publiée au cours de l'année écoulée sur le sujet ainsi qu'une analyse approfondie des principaux articles identifiés par les membres du groupe de travail (GT). L'Agence, avec le soutien de ce groupe de travail, envisage d'élargir ce travail pour inclure une veille juridique et médiatique, l'utilisation d'analyses et de rapports d'expertise d'organismes internationaux et d'agences sanitaires homologues à l'étranger ;

- **mettre en évidence les signaux émergents de dangers et de risques associés aux nanomatériaux manufacturés pour l'ensemble de leurs usages.**
  Les données bibliographiques nouvelles significatives pourront être analysées rapidement par le GT installé par l'Agence, afin d'en évaluer l'importance en terme de contribution à l'évaluation des risques. L'Agence veillera, en s'appuyant sur l'unité de veille, à ce que l'ensemble des publications d'intérêt soient considérées, y compris les publications « profanes » ;

- **contribuer à l'instruction des demandes d'expertises adressées à l'Agence.**
  Certaines questions adressées à l'Agence portant sur les risques liés aux usages des nanomatériaux, notamment dans les compartiments alimentaires, environnemental ou professionnel pourront être expertisées par le groupe de travail.

  Le GT portera alors son action, dans la mesure de ses possibilités, sur :
  - les questions relatives aux conséquences sanitaires des usages des nanomatériaux pour la population générale ou l'environnement (alimentation, emballage, produits industriels, produits de consommations, *etc.* ;
  - les demandes d'expertise sur les expositions professionnelles aux nanomatériaux ;
  - les demandes d'appui formulées par les tutelles de l'Anses pour l'élaboration d'une réponse française à l'occasion de consultations publiques de documents internationaux (rapports, définitions, guides, *etc.*) ;

- **proposer annuellement des recommandations d'orientations de recherche notamment destinées à alimenter l'appel à projet de recherche santé environnement travail de l'Agence ;**

- **appuyer l'Agence dans le dialogue avec la société dans le domaine des risques liés aux nanomatériaux manufacturés.**

  L'Agence mettra en place un comité de dialogue avec les parties prenantes, coordonné par l'unité « risques et société » et assurera l'articulation des échanges du comité de dialogue avec le GT sus-mentionné.

  Le comité de dialogue aura pour vocation de discuter de l'état des connaissances, des méthodologies d'évaluation des risques sanitaires et des débats scientifiques en cours sur les dangers et les grands enjeux sanitaires liés à l'exposition aux nanomatériaux, en lien avec les activités de l'Agence.

Le programme de travail ainsi que les travaux produits par le GT seront présentés au comité de dialogue dans lequel siégeront les président et vice-président du groupe de travail.

Cette instance sera également consultée sur la définition des orientations de recherche dans le cadre de l'appel à projets lancé par l'Agence. Les questionnements scientifiques portés par le comité de dialogue seront relayés auprès du GT qui pourra, dans la mesure de ses possibilités, les intégrer dans ses travaux.

Durée prévisionnelle de l'expertise :

Les missions dévolues au groupe de travail sont attribuées pour la durée de son existence. Celui-ci est un groupe « pérenne », dont le renouvellement est prévu au minimum tous les 3 ans.

Le Directeur général

Marc Mortureux



Annexe 2 : Revue des définitions des nanomatériaux existantes

Cette revue des définitions normatives et réglementaires relatives à la problématique des nanomatériaux est pour l'essentiel traduite du rapport européen du *Joint Research Centre* (JRC)[41], agrémentée des réflexions du groupe de travail.

- **Définitions normatives**

Le Comité technique 229 (TC 229 : *Technical Comittee 229*) de l'Organisation internationale de normalisation (ISO : *International Organisation for Standardisation*) constitue le principal comité technique chargé des travaux relatifs aux nanotechnologies. En complément de plusieurs groupes de travail spécifiques, l'ISO/TC 229 a établit un groupe de coordination dont le rôle est d'harmoniser les travaux sur cette problématique provenant aussi bien de divers comités techniques de l'ISO que d'autres organisations et d'identifier les lacunes et possibilités transversales. Au sein du Comité européen de normalisation (CEN : *European Standardisation Committee*), le comité technique 352 est chargé des nanotechnologies.

Plusieurs de ces définitions ont déjà été publiées sous forme de spécifications techniques (TS : *Technical Specifications*).[42]

Selon l'ISO TS 80004-1, le terme nanomatériau est défini de la manière suivante :

Nanomatériau	Matériau possédant une dimension externe ou une structure interne ou de surface à l'échelle nanométrique.
Note :	Ce terme générique englobe les nano-objets et les matériaux à structure nanométrique.

Les définitions des termes nano-objets et échelle nanométrique sont données ci-dessous. Ainsi, le terme nanomatériau est défini comme la somme de deux sous-catégories : les nano-objets et les matériaux nanostructurés. On notera que les champs de définitions de ces deux catégories se recouvrent partiellement : les nano-objets peuvent en effet être nanostructurés.

Les termes suivants ont été définis et publiés en 2008 par l'ISO/TC 229 et le CEN *via* le CEN ISO/TS 27687:2008 :

Echelle nanométrique	Plage de dimensions s'étendant approximativement de 1 nm à 100 nm.
Note 1 :	Les propriétés qui ne sont pas des extrapolations depuis une dimension supérieure se situent généralement, mais pas exclusivement, dans cette plage de grandeurs. Pour ce type de propriétés, les limites de taille sont considérées approximatives.
Note 2 :	La limite inférieure de la présente définition (environ 1 nm) est introduite afin d'éviter de désigner comme des nano-objets ou éléments à structure nanométrique des atomes seuls ou en petit groupe.

Nano-objet	Matériau possédant une, deux ou trois dimensions externes à l'échelle nanométrique.

[41] *JRC Reference Reports*. « *Considerations on a Definition of Nanomaterial for Regulatory Purposes* » (2010) disponible *via* le lien suivant :
http://ec.europa.eu/dgs/jrc/downloads/jrc_reference_report_201007_nanomaterials.pdf

[42] http://www.iso.org/iso/fr/iso_technical_committee?commid=381983

Note :	Terme générique pour tous les objets distincts à l'échelle nanométrique.

Le CEN ISO/TS 27687:2008 renvoit également vers une définition ISO (ISO 14644-6:2007) du terme « particule » pour l'appliquer à la définition de nano-objets :

Particule	Elément minuscule de matière avec un périmètre physique défini.
Note 1 :	Une limite physique peut également être décrite sous la forme d'une interface.
Note 2 :	Une particule peut se déplacer comme sous la forme d'une unité.
Note 3 :	Cette définition générale de « particule » s'applique aux nano-objets.

Il est intéressant de noter que cette définition de « particule » inclut les liquides, par exemple les gouttelettes ou encore les micelles dans les émulsions.

Le CEN ISO/TS 27687 :2008 donne également des définitions pour les particules assemblées sous formes d'agglomérats et d'agrégats. Ces définitions ont été préparées en collaboration avec le groupe ISO/TC 24/SC 4 (*Particle characterisation*).

Agglomérats	Ensemble de particules faiblement liées, d'agrégats ou mélange des deux dont l'aire de la surface externe résultante est similaire à la somme des aires de surface de chacun des composants
Note 1 :	Les forces assurant la cohésion d'un agglomérat sont des forces faibles, par exemple forces de Van der Waals ou un simple enchevêtrement physique.
Note 2 :	Les agglomérats sont également appelés particules secondaires et les particules sources initiales sont appelées particules primaires.

Agrégats	Ensemble de particules comprenant des particules fortement liées ou fusionnées dont l'aire de la surface externe résultante peut être significativement plus petite que la somme des aires de surface calculées de chacun des composants.
Note 1 :	Les forces assurant la cohésion d'un agrégat sont des forces intenses, par exemple liaisons covalentes ou forces résultant d'un frittage ou d'un enchevêtrement physique complexe.
Note 2 :	Les agrégats sont également appelés particules secondaires et les particules sources initiales sont appelées particules primaires.

La norme ISO/TC 27687:2008 est en cours de révision au sein du TC 2296.

▶ Définitions de l'OCDE

L'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) a mis en place en 2006 un groupe de travail sur les nanomatériaux manufacturés (WPMN : *Working Party on Manufactured Nanomaterials*) sous l'égide du comité mixte des produits chimiques. Les définitions utilisées par le WPMN en 2007 sont les suivantes :

Echelle nanométrique	Plage de dimensions s'étendant approximativement de 1 nm à 100 nm.
Nanomatériau	Matériau qui est soit un nano-objet soit nanostructuré.
Nano-objet	Matériau possédant une, deux ou trois dimensions externes à l'échelle nanométrique.
Nanostructure	Structure interne ou de surface à l'échelle nanométrique.
Nanomatériau manufacturé	Nanomatériau produit intentionnellement avec des propriétés ou une composition spécifiques à des fins commerciales.
Note 1:	Le WPMN considère que les fullerènes sont inclus dans le champ de définition des nanomatériaux manufacturés
Note 2:	Le WPMN considère que les agrégats et agglomérats sont des matériaux nanostructurés d'après les lignes de l'ISO.
Note 3:	Les produits finis contenant des nanomatériaux (exemples : pneus, équipements électroniques) ne sont pas eux-mêmes des nanomatériaux.

▶ Définitions du Comité scientifique européen des risques émergents et nouvellement identifiés (Scenihr)

Le comité scientifique des risques émergents et nouveaux (Scenihr : *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*) est un comité d'experts scientifiques indépendants mis en place par la Commission européenne. Il a pour mission de conseiller la Commission sur des problématiques liées à sécurité des consommateurs, de la santé publique et de l'environnement. Ce comité avait publié un premier document en 2007 fournissant plusieurs suggestions de définitions. Ces définitions n'ayant pas été traduites jusqu'ici en langue française, elles sont directement reportées en anglais dans le tableau ci-après afin de ne pas en dégrader le sens :

Echelle nanométrique	Caractéristique dimensionnelle de l'ordre de 100 nm ou moins.
Nanostrucure	Structure composé de parties fonctionnelles distinctes, soit internes, soit à la surface, dont certaines présentent une ou plusieurs dimensions de l'ordre de 100 nm ou moins.
Nanomatériau	Toute forme de matériau composé de parties fonctionnelles distinctes dont certaines présentent une ou plusieurs dimensions de l'ordre de 100 nm ou moins.
Nanoparticule	Entité distincte présentant trois dimensions de l'ordre de 100 nm ou moins.
Nanofeuillet	Entité distincte présentant une dimension est de l'ordre de 100 nm ou moins et deux autres dimensions plus grandes.
Nanofil	Entité distincte présentant deux dimensions sont de l'ordre de 100 nm ou moins et une dimension plus grande.
Nanotube	Entité distincte creuse présentant deux dimensions sont de l'ordre de 100 nm ou moins et une dimension plus grande.

Substance à l'état nanoparticulaire	Substance comprenant des particules dont la grande majorité d'entre elles présentent trois dimensions l'ordre de 100 nm ou moins.

La définition du terme nanomatériau a fait l'occasion d'un nouveau rapport d'opinion[43] en 2010 qui relate la complexité de déterminer des seuils en taille (limites supérieures et inférieures) communs à tous les nanomatériaux. Selon les experts, les seuils jusque là définis ne reposent pas sur des critères purement scientifiques. Une limite inférieure de 1 nm est suggérée. Le Scenihr propose une approche différenciée considérant plusieurs seuils pour la limite dimensionnelle supérieure.

Un exemple est donné avec 2 seuils supérieurs, un haut de 500 nm et un bas (seuil critique).

- **Catégorie 1 :** taille médiane des particules supérieures à 500 nm pour des matériaux pour lesquels les informations complémentaires sont indisponibles

Si la taille moyenne du matériau est au dessus de 500 nm, on considère par hypothèse que la distribution de taille est telle que son extrémité inférieure est toujours au-dessus du seuil bas de 100 nm. Par conséquent, aucune information additionnelle relative aux propriétés nanospécifiques ne devrait être requise et l'évaluation des risques pourra être effectuée en prenant en considération la nature particulaire du matériau.

- **Catégorie 2 :** taille médiane des particules comprises entre 100 et 500 nm

Lorsque la taille médiane est inférieure à 500 nm, le matériau est considéré comme un nanomatériau et une évaluation des risques plus détaillée est nécessaire afin de prendre en compte les possibles caractéristiques nanospécifiques de ce matériau.

Lorsque cette taille est comprise entre 100 nm et 500 nm, le risque nanospécifique peut être dérogé si des données complémentaires de distribution granulométrique démontrent que moins de 0,15 % (ou autre pourcentage spécifique) des particules (distribution en nombre) se situent en dessous du seuil de 100 nm. Pour les matériaux secs, la surface spécifique ou aire de surface par unité de volume (< 60 m^2/cm^3) pourrait être utilisé comme critère discriminant supplémentaire. Pour ces cas, une évaluation classique des risques peut être réalisée en prenant en compte la nature particulaire du matériau.

- **Catégorie 3 :** taille médiane des particules comprises entre 1 et 100 nm

Le matériau est considéré comme un nanomatériau et une évaluation des risques nanospécifiques doit être effectuée lorsque plus de 0,15 % (ou autre pourcentage spécifique) de la distribution granulométrique en nombre est inférieure à 100 nm. Pour les matériaux secs, l'aire de surface par unité de volume pourrait être utilisée comme critère discriminant supplémentaire.

▶ **Définitions du comité scientifique des produits de consommation (SCCP)**

Le comité scientifique des produits de consommation a produit en 2007 une opinion relative à la sécurité des nanomatériaux dans les produits cosmétiques[44]. Un glossaire de termes est alors proposé par cet organisme européen en considération de « l'absence de définitions approuvées au niveau international », dérivé d'un rapport précédent de l'agence britannique de normalisation (BSI : *British Standards Institution*) datant de 2005.

---

[43] Avis du Scenihr :« *Scientific basis for the definition of the term « nanomaterial* » (2010) disponible *via* le lien suivant : http://ec.europa.eu/dgs/jrc/downloads/jrc_reference_report_201007_nanomaterials.pdf.

[44] http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_123.pdf.

Échelle nanométrique	Une ou plusieurs dimensions de l'ordre de 100 nm ou moins
Nanoparticule	Particule avec une ou plusieurs dimensions à l'échelle nanométrique.
Nanomatériau	Matériau avec une ou plusieurs dimensions, ou une structure interne, à l'échelle nanométrique, qui pourrait présenter de nouvelles propriétés comparées au même matériau sans ces caractéristiques à l'échelle nanométrique

- **Définition européenne pour la régulation des produits cosmétiques**

La modification du Règlement européen relatif aux produits cosmétiques en 2009[45] a introduit notamment l'obligation d'étiquetage des nanomatériaux dans la liste d'ingrédients de ces produits dès le 1er janvier 2013.

La définition utilisée est la suivante :

Nanomatériau	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

Il est de plus indiqué que cette définition pourra évoluer afin de prendre en compte le « *progrès technique et scientifique ainsi* [que les] *définitions adoptées en conséquence au niveau international* ».

- **Définition européenne pour la réglementation des nouveaux aliments et nouveaux produits alimentaires**

Une révision du règlement du Parlement européen et du Conseil relative aux nouveaux aliments et aux nouveaux produits alimentaires, communément intitulé « *Novel food* » a été proposée et discutée en 2011. Celle-ci proposait notamment de considérer que les denrées alimentaires contenant ou consistant en des nanomatériaux soient considérées comme nouvelles et fassent donc l'objet d'une évaluation d'autorisation.

Nanomatériau d'ingéniérie	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 qui peuvent avoir une taille supérieure à 100 nm mais qui conservent des propriétés typiques de la nanoéchelle.

- **Définition européenne concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires**

L'article 18 du Règlement UE 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 prévoit une obligation d'étiquetage spécifique pour les nanomatériaux, identique à celle que met en

[45] Règlement (CE) N°1223/2009 du parlement européen et du conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques : http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:fr:PDF

place le Règlement cosmétiques. Elle s'applique cette fois aux ingrédients qui se présentent sous forme de nanomatériaux manufacturés, ces derniers étant définis dans son article 1.

Nanomatériau manufacturé	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 qui peuvent avoir une taille supérieure à 100 nm mais qui conservent des propriétés typiques de la nanoéchelle. Les propriétés typiques de la nanoéchelle comprennent : i. les propriétés liées à la grande surface spécifique des matériaux considérés ; et/ou ii. des propriétés physico-chimiques spécifiques qui sont différentes de celles de la forme non nanotechnologique du même matériau.

▶ Définition de l'*American Chemistry Council* (ACC)

L'*American Chemistry Council* (ACC), qui représente les principales industries américaines du secteur de la chimie, donne les définitions suivantes pour la thématique des nanotechnologies :

Nanomatériau d'ingénierie	Matériau produit intentionnellement dont les tailles pour une, deux ou trois dimensions sont comprises entre 1 et 100 nm. Il est noté que ces valeurs de 1 nm et 100 nm ne constituent pas de démarcation claire et que les données disponibles pour des matériaux en dehors de cet intervalle peuvent être pertinentes. Par exemple, les fullerènes sont inclus dans cette définition bien que de dimension inférieure à 1 nm.

Les agrégats et agglomérats de tailles supérieures à 100 nm sont inclus dans cette définition s'ils génèrent des particules de tailles comprises entre 1 et 100 nm au cours de leurs cycles de vie.

Cependant, sont spécifiquement exclus de cette définition de nanomatériau d'ingénierie :

- les matériaux qui ne présentent pas de propriétés nouvelles/uniques comparés aux matériaux de même composition qui ne sont pas à l'échelle nanométrique ;
- les matériaux qui sont solubles dans l'eau ou dans les solvants pertinents sur le plan biologique. La solubilité est définie comme une solvatation du matériau au niveau moléculaire. La vitesse de dissolution est telle que la taille du matériau ne constitue pas un facteur important au plan toxicologique ;
- les particules pour lesquelles la distribution de taille est telle que les particules de dimensions comprises entre 1 et 100 nm ne représentent moins de 10 % de cette distribution. Ce seuil de 10 % peut être établi suivant une distribution par masse ou par surface ;
- les micelles et molécules monomères.

▶ Définitions nationales des nanomatériaux

❖ Australie

Le programme australien pour la déclaration et l'évaluation des produits chimiques industriels (NICNAS : *National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme*) a conclu qu'il

n'existait pas de consensus national ou international concernant la définition des nanomatériaux, il a proposé en 2009 une définition à titre provisoire :

> « … *les nanomatériaux industriels sont ces matériaux industriels intentionnellement produits, manufacturés ou d'ingénierie qui présentent des propriétés ou composition spécifiques et une ou plusieurs dimensions typiquement entre 1 et 100 nm. Cette gamme de taille se réfère aux tailles des particules individuelles, et ne prend pas en compte les agglomérats de particules.* »

❖ Canada

Dans un énoncé de politique provisoire, Santé Canada fournit la définition *ad-hoc* du terme « nanomatériaux » suivante[46] :

« *Santé Canada estime que toute substance ou tout produit fabriqué et toute matière constitutive ou structure ou tout ingrédient ou dispositif constitue un nanomatériau :*

a. *s'il est à l'échelle nanométrique, ou dans les limites de celle-ci, dans au moins une dimension externe ou présente une structure interne ou en surface à l'échelle nanométrique ; ou,*
b. *s'il est plus petit ou plus grand que l'échelle nanométrique dans toutes les dimensions et affiche un ou plusieurs phénomènes ou propriétés à l'échelle nanométrique.*

Aux fins de la présente définition :

i. *le terme « à l'échelle nanométrique » signifie 1 à 100 nanomètres (nm) inclusivement ;*
ii. *le terme « propriétés ou phénomènes à l'échelle nanométrique » signifie des propriétés qui sont attribuables à la taille et aux effets ; ces propriétés sont faciles à distinguer des propriétés chimiques ou physiques des atomes, molécules et matériaux particuliers et les matériaux en vrac ; et,*
iii. *le terme « fabriqué » comprend les processus techniques et les contrôles de la matière* ».

❖ Danemark

Le ministère danois chargé de l'environnement définit le terme « nanomatériaux » de la manière suivante :

> *« Les nanomatériaux peuvent être définis comme des matériaux dont la plus petite dimension est inférieure à 100 nm ou ayant des structures comportant ces dimensions mais incorporés dans des matériaux de plus grande tailles (exemple : nanostructure). Un nanomètre est un millionième de millimètre. Les nanomatériaux peuvent être produits à partir de substances chimiques déjà existantes ou de composés chimiques nouveaux, et peuvent être composés d'une ou plusieurs substances. La petite dimension de ces matériaux est à l'origine de leurs caractéristiques spécifiques* ».

❖ Grande-Bretagne

En 2004, la *Royal Society & The Royal Academy of Engineering* a publié un rapport dans lequel la définition suivante de nanomatériaux est donnée :

> « *Bien qu'il s'agisse d'une définition assez large, sont qualifiés de nanomatériaux les matériaux pour lesquels des éléments structurels possèdent au moins une dimension inférieure à 100 nm. Les matériaux disposant d'une dimension à l'échelle nanométrique (et dont les deux autres dimensions sont étendues) sont des films tels que les couches minces ou les revêtements de surface. Certaines caractéristiques des puces informatiques rentrent dans cette catégorie. Les matériaux dont deux dimensions sont à*

[46] http://www.hc-sc.gc.ca/sr-sr/pubs/nano/pol-fra.php

l'échelle nanométrique (et de longueur plus étendue sur une dimension) incluent les nanofils et nanotubes. Les matériaux pour lesquels les trois dimensions sont à l'échelle nanométrique sont des particules comme par exemple des précipités, des colloïdes et des quantum dots *(petites particules de matériaux semi-conducteurs). Les matériaux cristallins nanométriques, composés de grains de dimensions nanométriques, appartiennent également à cette catégorie* ».

À la suite de ce rapport, la Grande-Bretagne a mis en place entre 2006 et 2008 un système de déclaration volontaire de matériaux d'ingénierie à l'échelle nanométrique, organisé par le Defra (*Department for Environment, Food and Rural Affairs*). Dans les lignes directrices accompagnant cette déclaration[47], le Defra fournit la définition suivante :

« Les matériaux à l'échelle nanométrique sont définis comme ayant deux dimensions ou plus inférieures à 200 nm ».

Il est précisé que cette définition sera revue en fonction des travaux en cours dans le cadre du BSI, du CEN et de l'ISO. Ce document guide ajoute que cette déclaration vise en particulier les matériaux qui :

- sont délibérément conçus (c'est-à-dire excluant ceux naturels ou coproduits de manière non intentionnelle) ;
- ont deux dimensions ou plus à l'échelle nanométrique ;
- sont « libres » dans tout milieu environnemental à chaque étape de cycle de vie du produit.

❖ Etats-Unis

Aucune définition officielle des nanomatériaux n'est disponible pour les États-Unis. Dans un document de réflexion d'application de la Loi relative au contrôle des substances toxiques (TSCA : *Toxic Substances Control Act*), l'agence américaine de protection de l'environnement (US-EPA : *US-Environment Protection Agency*) définit les matériaux d'ingénierie à l'échelle nanométrique de la manière suivante[48] :

« Un matériau d'ingénierie à l'échelle nanométrique désigne toute particule, substance ou matériau d'ingénierie conçu pour comporter une ou plusieurs dimensions à l'échelle nanométrique.

Le terme « d'ingénierie » signifie que ce matériau 1) est produit de manière intentionnelle et 2) est expressément conçu pour être un matériau à l'échelle nanométrique. (…)

Le terme « échelle nanométrique » se réfère généralement à une échelle exprimée en nanomètres (1.10^{-9} m). Pour le programme, l'échelle nanométrique est la gamme de taille entre l'état atomique ou moléculaire et l'état macroscopique / « bulk *». Celle-ci est une gamme de taille généralement mais non exclusivement en dessous de 100 nm et au dessus de 1 nm. (…)* ».

Cependant ce document signale également :

« La description donnée ici ne devrait pas être considérée comme définitive pour d'autres applications que celle du « Nanoscale Materials Stewardship Program *» de l'US-EPA. Cette définition est uniquement applicable dans le cadre de ce programme en tant que ligne directrice permettant de déterminer si un matériau doit être inclus ou non dans ce programme. »*

---

47 http://archive.defra.gov.uk/environment/quality/nanotech/documents/vrs-nanoscale.pdf

48 http://www.epa.gov/oppt/nano/nmsp-conceptpaper.pdf

Plus récemment, le *National Nanotechnology Initiative* (NNI) a formulé la définition générale suivante :

> *« Nanomatériaux est un terme incluant tous les matériaux à l'échelle nanométrique, dont les nanoparticules d'ingénierie, les nanoparticules produites de manière non intentionnelle et autres nano-objets, tels que ceux existants dans la nature.*
>
> *Lorsque des particules sont intentionnellement produites avec des dimensions à l'échelle nanométrique, celles-ci sont appelées nanoparticules d'ingénierie. Il existe deux autres manières de produire des nanoparticules. Des nanoparticules peuvent être des produits secondaires issues de procédés de combustion, de procédés industriels ou par d'autres activités humaines. Celles-ci sont appelées nanoparticules produites de manière non intentionnelle. Des processus naturels, tels que les embruns marins et l'érosion, peuvent également produire des nanoparticules ».*

Annexe 3 : Enquête DGCIS

Les principaux marchés applicatifs de nanomatériaux sont : les transports, le bâtiment, l'industrie de la santé, l'agro-industrie, le luxe et la défense. Comme le soulignaient les enquêtes antérieures, les PME sont fortement représentées, et constituent une grande partie (62 %) de ce secteur industriel en France, en particulier sur les maillons « production » et « transformation / intégration » de nanomatériaux. Les régions Île-de-France et Rhône-Alpes regroupent 55 % des entreprises. Il convient de souligner la création récente d'un site internet[49] portant sur l'inventaire des activités « Nano » lancé à l'initiative de *NanoThinking*, société de conseil en stratégie pour l'innovation par les nanotechnologies. Ce site s'ajoute au site historique créé par la DGCIS[50] et intitulé « base de données des acteurs nanomatériaux en France ».

Producteurs français de nanomatériaux

La production industrielle de nanomatériaux est peu structurée en France: un nombre important de *startups*, peu visibles, constitue la population des entreprises productrices de nanomatériaux.

Ainsi, selon l'enquête de la DGCIS, sur les 40 à 50 producteurs identifiés :

- 80 % sont des PME ;
- 50 % de ces PME productrices ont moins de 5 ans d'existence ;
- 75 % ont une activité R&D et industrielle, les autres n'ayant qu'une activité de R&D.

Concernant les secteurs industriels d'origine, les producteurs sont essentiellement issus des secteurs de la chimie, la santé, la microélectronique.

On constate que 90 % des nanomatériaux produits en France sont des nanoparticules, (principalement dioxyde de titane, silice et dioxyde de cérium), pour un total de 135 000 tonnes annuelles. Les nanofibres et les nanotubes représentent quant à eux plusieurs dizaines de tonnes produites par an. Enfin, les nanocouches et les matériaux nanostructurés en surface arrivent en troisième position en quantité produite mais représentent de faibles productions.

Intégrateurs / transformateurs de nanomatériaux

Sur le deuxième maillon, 30 à 40 entreprises ont été identifiées et déclarent transformer et intégrer des nanomatériaux.

Environ 100 tonnes de nanomatériaux sont achetées par an, dont 95 % sont des nanoparticules transformées et intégrées dans des semi-produits (principalement nanoboéhmites et oxydes céramiques dont le dioxyde de titane et la silice). Les nanofibres et nanotubes d'une part et les nanofilms, nanocouches et nanorevêtements d'autre part représentent chacun un volume d'une tonne par an achetée.

En effectifs, environ 1 500 personnes ont une activité dédiée à la transformation et à l'intégration de nanomatériaux en semi-produits dans l'ensemble de ces entreprises. La répartition par type de structures est plus équilibrée que sur le maillon des producteurs puisque 50 % sont des PME. Les secteurs d'origine les plus représentés sont les secteurs du BTP, de la chimie, de la microélectronique, de la plasturgie et de la santé.

La principale caractéristique est le *leadership* d'un acteur français du BTP.

Les utilisateurs de nanomatériaux

---

[49] http://www.nanothinking.com/nanotechmap#

[50] http://www.nanomateriaux.org

Enfin, sur le dernier maillon de la filière, représenté par 60 à 90 utilisateurs de nanomatériaux, l'enquête a permis d'estimer à 720 tonnes la quantité de nanomatériaux utilisés dans des produits en France, et à 500 le nombre de personnes dédiées à cette activité dans les entreprises interrogées. Près de la moitié des entreprises utilisatrices sont des PME.

Les nanomatériaux utilisés dans des produits commercialisés sont principalement des nanoparticules et agrégats utilisés historiquement (noir de carbone, nano silice, dioxyde de titane, etc.). Les nanotubes et les nanofibres (par exemple les nanotubes de carbone) sont uniquement utilisés actuellement à un stade de pré-industrialisation.

Annexe 4 : Questions éthiques des nanotechnologies et nanomatériaux

Il semble aujourd'hui communément admis que « les nanotechnologies posent des problèmes d'éthique ». Par cette assertion on entend le plus souvent que le développement des nanotechnologies est susceptible de manifester ou de véhiculer une atteinte à différentes valeurs ou différents principes considérés comme importants pour la vie de l'Homme ou son existence en société, comme par exemples ceux du respect de l'autonomie, de la justice, de la liberté, de la dignité, du droit à la vie privée, etc.

Une abondante littérature a été consacrée depuis le début des années 2000 à l'ensemble de ces questions, qui émane de différents acteurs (chercheurs, associatifs, instances officielles, « grand public », etc.). Du point de vue académique et des « experts en éthique », d'importantes contributions concernant les nanotechnologies ont lieu au niveau international. De nombreux ouvrages sont publiés et une revue spécialisée est consacrée à ce sujet (*NanoEthics*, éditée par *Springer*). On présente ci-dessous un certain nombre de questions traitées de façon récurrente dans l'ensemble de ces productions, que par commodité on désignera de façon générique par « l'éthique des nanotechnologies ».

A. Problèmes récurrents discutés par « l'éthique des nanotechnologies »

Les questions les plus discutées dans la littérature académique peuvent se résumer sous la forme de différents problèmes.

- Un problème de définition

Le développement des nanotechnologies pose-t-il vraiment des problèmes éthiques inédits (ce qui justifierait l'émergence d'une nouvelle discipline), ou ne fait-il que reposer sous d'autres formes des problèmes classiques, déjà rencontrés à l'occasion d'autres (voire de tous) types de technologie ? Chaque position a ses défenseurs, qui se distinguent notamment concernant a) les moyens de l'identification des problèmes et enjeux éthiques et b) les moyens à employer pour les résoudre. Pour certains « conservateurs » les problèmes ne sont pas nouveaux, et on peut faire face aux situations occasionnées par le développement des nanotechnologies en déclinant des ensembles déjà bien identifiés de principes et de normes, tels par exemple ceux déjà en vigueur dans le champ de la bio-éthique. Pour d'autres les nanotechnologies occasionnent des problèmes inédits, mais qui ne relèvent là encore que de principes classiques (« *The problems are new, not the principles* »). Pour d'autres, enfin, les nanotechnologies occasionnent des problèmes radicalement nouveaux, qui justifient l'élaboration de méthodes nouvelles pour y faire face (on mentionne souvent des situations liées à la convergence des disciplines, comme par exemple l'élaboration de nanorobots introduits dans le corps humain et amenés à prendre des décisions autonomes). D'autres auteurs enfin, sur le constat de similitudes entre les problèmes posés par différents champs d'innovation, préfèrent parler d'éthique des « *New and Emerging Science and Technology* (NEST) » (Sciences et Technologies nouvelles et émergentes)[51].

- Un problème de statut

Qui doit être responsable de l'identification et de la résolution des problèmes éthiques liés aux nanotechnologies ? Là encore les avis divergent, entre la tentation de confier de façon classique cette tâche à des experts en éthique (plus ou moins associés aux développements technologiques, comme par exemple dans le cas des projets soutenus par la Commission européenne), au grand public par l'organisation d'arènes de concertation et de débats publics, ou

[51] Sur toutes ces questions voir par exemple F.Doridot, « The different Models of Ethical Governance for Nanotechnology », in *Ethical Governance of Emerging Technologies Development*, F.Doridot & Alii (eds.), IGI Global, Hershey, USA, 2013.

aux scientifiques eux-mêmes, par exemple *via* la promotion de codes de conduite[52] (cette dernière option se trouvant parfois en butte à la posture classique du scientifique, qui est de reporter sur la « société » la responsabilité de faire un bon usage de ses découvertes et inventions[53]).

- **Un problème d'objet**

La question des nanotechnologies réactive le vieux problème de la neutralité morale de la technique. Les nanotechnologies sont-elles un instrument neutre apte à servir des fins bonnes ou mauvaises, ou possèdent-elles une moralité intrinsèque (souvent, alors, considérée comme mauvaise) ? La première position donnera souvent lieu à des éthiques sectorielles, qui s'attacheront à examiner, souvent au cas par cas, ou domaine d'application par domaine d'application, les problèmes posés par le développement ou l'usage des nanotechnologies, et les moyens de leur garantir une bonne résolution. La seconde position, qu'on peut également qualifier de « substantielle », donnera lieu à l'analyse de « la nature profonde » des nanotechnologies (quand bien-même, aux yeux de nombreux acteurs, ce terme « parapluie » regrouperait en fait des réalités et des problématiques très diverses). On trouve par exemple une expression de la seconde position dans les analyses de Jean-Pierre Dupuy sur le « programme métaphysique de recherche » censé caractériser les nanotechnologies[54]. Certains opposants radicaux aux nanotechnologies s'inscrivent également dans cette veine en dénonçant l'avènement d'un « Nanomonde » intrinsèquement aliénant et anti-humaniste[55].

- **Un problème de méthode**

L'éthique des nanotechnologies doit-elle consister en une « éthique du futur », et s'appuyer sur des scénarios prospectifs pour déceler très en amont des problèmes émergents de façon à les contrecarrer ? Ou doit-elle accompagner pas à pas le développement des nanotechnologies et en réaliser par exemple une « évaluation normative continue » ? Bien que la première position ait été très critiquée, la méthode des scénarios rencontre encore une large audience, notamment aux Pays-Bas[56].

- **Un problème de champ**

L'éthique des nanotechnologies se consacre à différents objets selon différentes perspectives. Un temps confinée aux problèmes de responsabilité morale attachés à la diffusion de produits aux dangers incertains (que ce soit pour les opérateurs, les consommateurs ou l'environnement), elle a progressivement abordé des questions plus économiques et politiques (recevabilité des promesses servant à justifier le développement des nanotechnologies, effets néfastes du développement des nanotechnologies sur les équilibres socio-économiques, accroissement du fossé entre pays pauvres et pays riches, etc.), puis la question des transformations profondes de l'homme, de la société et de la nature induites par l'avènement des nanotechnologies. Jean-Pierre Dupuy a ainsi proposé de lui donner comme champ très large celui de l'étude des *effets* du

---

[52] Telle que par exemple réalisée au niveau européen par le projet « NanoCode » (voir http://www.nanocode.eu/).

[53] On mentionne souvent comme origine de cette posture la recherche d'indépendance de la communauté scientifique naissante du XVII^{eme} siècle face aux pouvoirs religieux et politique. Une forme d'expression s'en trouve plus tard chez Max Weber (1919).

[54] Voir par exemple Jean-Pierre Dupuy, *Nanotechnologies*, dans Canto-Sperber, M. (dir.), *Dictionnaire d'éthique et de philosophie morale*, Presses Universitaires de France, Paris, 2004, pps. 1319-1322.

[55] Voir par exemple Pièces et Main d'œuvre (PMO), *Aujourd'hui le Nanomonde*, Editions l'Echappée, 2008.

[56] Voir par exemple: Rip, A. and H. Te Kulve (2008), *Constructive Technology Assessment and Socio-Technical Scenarios*. *The Yearbook of Nanotechnology in Society*, Volume 1: Presenting Futures. E. Fisher, C. Selin and J. M. Wetmore, Springer: 49-70.

développement des nanotechnologies, qu'il distingue entre : effets sur les relations de domination (ou effets de pouvoir), effets sur le rapport à la nature (ou effets ontologiques), effets sur le rapport à la connaissance (ou effets épistémiques), effets sur la possibilité même de l'éthique (ou effets éthiques), effets sur les catégories (ou effets métaphysiques)[57].

B. Principales questions abordées par l'éthique des nanotechnologies

La littérature éthique concernant les nanotechnologies s'organise autour de différentes questions récurrentes, qu'on peut tenter de présenter succinctement de la façon suivante. On a laissé de côté dans ce qui suit les questions propres aux applications des nanotechnologies dans le domaine de la médecine, qui sortent explicitement du travail mené par l'Anses dans le champ des nanomatériaux, mais qui comptent néanmoins parmi les questions les plus discutées par l'éthique des nanotechnologies.

- Le lien au projet transhumaniste

Le développement des nanotechnologies est souvent incriminé pour son lien au projet transhumaniste. Le transhumanisme est un mouvement d'origine américaine prônant l'usage des sciences et des techniques dans le but de l'amélioration des caractéristiques physiques et mentales des êtres humains. Les nanotechnologies y ont été associées notamment aux États-Unis, où certains de leurs promoteurs sont des transhumanistes reconnus. Des visions transhumanistes s'expriment dans le fameux rapport américain de la *National Nanotechnology Initiative* (NNI) de 2002, qui encourage la convergence Nano-Bio-Info-Cogno (NBIC) dans l'optique d'une amélioration des « performances humaines », et au bénéfice d'une société d'interaction entre êtres humains et machines intelligentes. Il existe aujourd'hui en France une association transhumaniste, qui revendique notamment plus de liberté dans l'usage des nouvelles technologies pour la libre transformation de soi.

La problématique de l' « amélioration humaine » (*human enhancement* pour les anglo-saxons) est riche de nombreux enjeux éthiques. Elle soulève notamment des questions relatives à la liberté et à l'autonomie du sujet, des questions de santé et de sûreté, des questions de justice et d'équité (avec notamment le risque d'un désavantage social croissant pour les personnes ne possédant pas les moyens d'accès aux techniques d'amélioration), ainsi que des questions relatives à la notion de dignité humaine, dont on peut craindre de grands changements de signification. Le débat éthique autour de l'amélioration humaine manifeste en particulier un conflit entre la valeur de liberté (promue par les partisans du droit à l'amélioration) et le respect de la dignité humaine, conçue par certains de façon très conservatrice.

La question se trouve plus généralement posée dans la littérature du « type de société » visé par le développement des nanotechnologies. Certains penseurs (tel en France Jean-Pierre Dupuy) ont d'ailleurs voulu voir dans les recherches en nanotechnologie l'expression d'un « programme métaphysique » essentiellement réductionniste, manifestant la dangereuse ambition de sécréter de l'incertitude et de la perte de contrôle au sein d'une nature vivante entièrement reconstruite d'un point de vue matérialiste.

Pour approfondir :

- Article de Jean-Pierre Dupuy, « Quand les technologies convergeront », www.resogm.org/IMG/pdf/RDM_023_0408.pdf

- Rapport de la NNI, « *Converging Technologies for Improving Human Performance* », www.wtec.org/ConvergingTechnologies/Report/NBIC_report.pdf

- Site de l'Association Française Transhumaniste : http://transhumanistes.com/

---

[57] Voir par exemple Dupuy (2004), (cité ci-dessus).

- Article de la revue *Nanoethics* sur la question de l'amélioration humaine : Patrick Lin & Fritz Allhoff, « Untangling the Debate : The Ethics of Human Enhancement », Nanoethics, Springer, 2008. (Disponible facilement sur le Web).

- **Les doutes concernant les promesses en matière d'énergie et d'environnement**

Les nanotechnologies promettent à la société des économies d'énergie en rentrant dans la réalisation d'applications telles que des piles à combustibles, des batteries plus performantes, des panneaux solaires à haut rendement, des isolations renforcées, etc. Elles promettent également de contribuer à une réduction de l'impact environnemental des activités humaines, tant par l'action de nanoparticules pour l'épuration et la dépollution (eaux, sols, etc.) que par la promotion de démarches de construction (« *bottom-up* ») plutôt que de réduction. Mais ces bienfaits doivent encore démontrer leur capacité à pouvoir s'apprécier au regard de la nocivité des nanoparticules, et de la prise en compte du cycle de vie complet des nano-produits. Plusieurs études ont insisté sur l'importance de la trace environnementale des nano-produits comparativement aux produits traditionnels, et sur la persistance à l'échelle nanométrique de processus de production très énergivores (c'est par exemple le cas pour les nanotubes de carbone). Apprécier la réelle pertinence environnementale des nanotechnologies ne peut se faire sans l'examen de bilans rigoureux avec inclusion des externalités, et à ce jour le bilan des nanotechnologies reste incertain, voire pour certains défavorable. (Les externalités environnementales désignent l'ensemble des impacts d'un processus de production sur l'environnement, et les coûts indirects qu'il engendrera pour y faire face). Se greffent à ces questions des difficultés politiques et économiques, comme par exemple celle de la domination des marchés par les brevets occidentaux, qui compromet l'accès des pays pauvres aux solutions nanotechnologiques, notamment dans le domaine de la dépollution des eaux.

Pour approfondir

- Numéro Spécial du *Journal of Industrial Ecology*, Volume 12, Issue 3,

Special Issue on Nanotechnology,

http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jiec.2008.12.issue-3/issuetoc

- Article de Donald C. Maclurcan, *Nanotechnology and Developing Countries – Part 2 : What Realities ?*, disponible à :

http://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=1429

- **Les questions de surveillance et de respect de la vie privée**

Les nanotechnologies suscitent des inquiétudes en ce domaine, notamment *via* leurs applications dans le domaine de l'informatique et des télécommunications, comme par exemple l'élaboration de puces RFIDs de taille de plus en plus réduite. La multiplication des recueils de données de toutes sortes permis par ces puces fait craindre à certains une mise en péril de la vie privée des citoyens, augurant d'une société de surveillance généralisée bannissant tout droit à l'anonymat ou à l'oubli. Bien qu'il existe aujourd'hui des moyens technologiques pour rendre désactivables les processus d'identification associés aux puces, leur surcoût occasionne de surcroît un arbitrage entre développement de l'économie et respect de l'éthique, que de nombreux observateurs s'accordent à juger malsain. Le développement des implants de toutes sortes est également souvent incriminé, notamment dans la mesure où il donne lieu à des discriminations de fait (entre « implantés » et « non implantés ») poussant à une généralisation des implantations. Bien que des risques analogues existent déjà pour des technologies d'échelle supérieure, l'échelle de l'invisibilité atteinte avec les dispositifs nanométriques entraîne enfin, pour certains, le risque nouveau de l'irréversibilité des phénomènes de contrôle — c'est un risque particulièrement mis en lumière en France par la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés).

Pour approfondir

- *Sous l'œil des puces :La RFID et la démocratie*, Michel Alberganti, Actes Sud, 2007.

- Rapport du projet Observatory Nano, *Ethical and Societal Aspects of Nanotechnology Enabled ICT and Security Technologies*, Avril 2011,

http://www.observatorynano.eu/project/document/3525/

- **La question des applications militaires**

Le domaine militaire est très actif en matière de nanotechnologies. De nombreux états lui consacrent des investissements massifs, et il finance et pilote nombre d'innovations. Certains observateurs prédisent l'arrivée prochaine d'armes nanotechnologiques qui relègueront l'arme nucléaire au rang d'antiquité. Et certains conflits récents semblent avoir d'ores-et-déjà manifesté l'usage de bombes rendues plus meurtrières par l'emploi de procédés nanotechnologiques.

De nombreux aspects de la recherche militaire en nanotechnologies soulèvent des préoccupations d'ordre éthique. Ainsi, le programme de « soldat du futur », tel qu'il est défini notamment par les États-Unis, inclue l'usage de différents implants et capteurs pour améliorer les performances mentales et physiques des combattants, renvoyant ainsi à des questions de respect de la dignité humaine et à la problématique de l'amélioration de l'homme. Des recherches sont en cours pour hybrider organismes vivants et systèmes électroniques sous la forme d'insectes pilotables et de nano-drones, touchant ainsi des questions d'éthique relatives au respect du vivant. Le développement de systèmes très sophistiqués de surveillance quasiment indétectables (cybersurveillance, biosurveillance, etc.), s'il peut se révéler stratégique pour les armées, fait aussi craindre des dérives telles qu'un usage dissimulé dans la surveillance de populations civiles. L'autonomisation croissante de robots et d'artefacts guerriers rendue possible par les nanotechnologies ravive avec force toutes les craintes de perte de contrôle associées aux objets « nano ». De façon plus générale, de nombreux spécialistes s'inquiètent d'ailleurs des risques de rupture dans l'équilibre actuel de la dissuasion mondiale en cas d'invention de nouvelles armes d'une écrasante supériorité (en particulier d'armes nano-bactériologiques). Enfin, nombre d'acteurs civils et d'organisations internationales pointent avec récurrence le déséquilibre entre les investissements consentis au niveau mondial en faveur de nouveaux armements, et ceux consacrés à soutenir les efforts de paix.

Pour approfondir

- Voir « Military, Arms Control, and Security Aspects of Nanotechnology », Jürgen Altmann et Mark Avrum Gubrud, dans D. Baird, A. Nordmann et J. Schummer (dir.), *Discovering the Nanoscale, Amsterdam*, IOS Press, 2004. Disponible en ligne à :

http://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=O-LM6eWUbmIC&oi=fnd&pg=PA269&dq=Military,+Arms+Control,+and+Security+Aspects+of+Nanotechnology&ots=mceL2U1KtA&sig=63V-IV6aoKAomWX3mIwQdVMD53Q#v=onepage&q=Military%2C%20Arms%20Control%2C%20and%20Security%20Aspects%20of%20Nanotechnology&f=false

En décembre 2013, le ministère de l'économie et des finances, le ministère du redressement productif, le ministère de la défense, le ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt, le ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie, le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, le conseil général de l'environnement et du développement durable, et l'inspection générale de l'administration ont publié conjointement un rapport intitulé « Le déploiement industriel des nanotechnologies et de la biologie de synthèse sur les territoires, précurseur des manufactures du futur ».

(http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/144000176/0000.pdf).

C. Aperçu sur les recommandations émanant d'organismes officiels

En France :

i) Le Conseil général des mines et le Conseil général des technologies de l'information.

En 2004, est paru un rapport[58] émis par le Conseil général des mines et le Conseil général des technologies de l'information sur le thème des nanotechnologies. Les nanotechnologies, sciences de l'infiniment petit, recouvrent de multiples domaines d'application : les technologies de l'information (possibilités de stockage accrues des nanomatériaux), les technologies médicales (implants bioactifs, aide aux tests par usage de puces à ADN, traitement ciblé de cellules malades...), les écotechnologies (détection et neutralisation de micro-organismes et de pesticides par exemple), les technologies de l'énergie (économies d'énergie améliorées dans le transport)... Outre les enjeux industriels que constituent les nanotechnologies, le rapport présente les types de risques liés à cette nouvelle technique, notamment environnementaux. Il souligne également les questions éthiques posées par la transformation du vivant : « Le naturel non vivant, le vivant et l'artefact sont en bonne voie de fusionner ».

Le rapport se conclut par 13 recommandations, dont les plus importantes à court terme sont, du point de vue de l'action publique en France, la création d'une coordination interministérielle en synergie avec toutes les parties prenantes, et, en écho, la mise en place d'une entité de synthèse capable de répondre de la mise en œuvre effective de cette politique publique :

- 1. Concevoir et mettre en œuvre à très court terme une fonction de coordination interministérielle continue, capable de porter le développement de la convergence des technologies à forte capacité transformationnelle, en commençant par les nanotechnologies.
- 2. Soutenir l'effort de normalisation de l'Afnor dans le cadre du WG 166 du Centre européen de normalisation, y compris dans l'exigence d'un secrétariat commun UE/US à l'OSI, en incitant l'industrie à y participer.
- 3. Créer un réseau technologique de la méta-convergence nano-bio- infocogno, en complément des réseaux RMNT, RNTL, RNRT, RIAM et RNTS, susceptible de favoriser, notamment, les propositions françaises aux appels d'offres du 7ème PCRD.
- 4. Appuyer la recommandation du Groupe d'experts de haut niveau de la Commission européenne sur la prospective de la nouvelle vague technologique (NTW) visant à créer un observatoire sociétal européen des technologies convergentes.
- 5. Promouvoir l'observation des nanotechnologies en France, dans toutes ses dimensions scientifiques, technologiques et sociétales, en apportant un soutien public à l'adaptation et à l'institutionnalisation de la fonction remplie par l'OMNT, et bâtir sur ses résultats un dialogue constructif entre toutes les parties prenantes.
- 6. Mobiliser les ressources humaines et budgétaires nécessaires à l'élaboration de critères d'évaluation normative dynamique (*ongoing normative assessment*) pour la communauté nationale et internationale, à leur présentation et à la mise en œuvre de la méthodologie correspondante *(critères pertinents pour revues de pairs*).
- 7. Ouvrir un programme de recherche sur les nouvelles régulations et la subsidiarité en matière de technologies convergentes, y inclus celles du commerce international et les problématiques douanières.
- 8. Sensibiliser les jeunes à l'intérêt d'une formation multidisciplinaire et améliorer l'image des nanotechnologies et technologies émergentes dans les cursus secondaires généraux en

58 *« Les Nanotechnologies : Ethique et prospective industrielle »* – J.-P. Dupuy, F.Roure, La Documentation Française, Nov. 2004.

http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/054000313/0000.pdf

actualisant rapidement la formation et les supports éducatifs des enseignants de technologie dans l'enseignement secondaire.

- 9. Mobiliser l'INRS, l'Ineris, l'INVS, les acteurs de la santé et de la protection du consommateur en faveur de la prévention des risques physiques et sociétaux, en commençant par les classifications de produits et les banques de données.
- 10. Inscrire dans les missions des DRIRE la surveillance territoriale des installations de toute nature traitant de nanoparticules et nanomatériaux et veiller à une interaction avec les autorités réglementaires nationales et européennes.
- 11. S'assurer que le Conseil consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie (CCNE) dispose des moyens nécessaires pour remplir sa mission au regard des nanotechnologies et de la méta-convergence, et pour participer aux échanges internationaux sur ces aspects cruciaux, en liaison avec le conseil national d'éthique du CNRS notamment.
- 12. Encourager les grands organismes de recherche, à commencer par le CNRS et l'Inserm, à édifier des plates-formes de recherche sur les implications éthiques et sociales des nanotechnologies, considérées sous l'angle de la méta-convergence.
- 13. Identifier une entité de synthèse opérationnelle répondant de la mise en œuvre de la politique publique en matière de nanotechnologies, dans le prolongement de la proposition esquissée dans le rapport de l'Académie des Sciences et de l'Académie des technologies.

ii) Comets

En 2006, le Comets[59] avait émis un avis sur les enjeux éthiques des nanosciences et nanotechnologies: Les 8 recommandations alors été émise par ce Comité d'Ethique sont reprises ci-dessous :

- 1. En vue d'une concertation, participer au rassemblement des parties intéressées par le développement d'un programme de recherche : industriels, associations de consommateurs, associations de malades, organisations non-gouvernementales, etc. Les avis de ces acteurs sont indispensables pour éclairer les instances décisionnelles sur les attentes du corps social. Le CNRS, parce qu'il comprend toutes les disciplines fondamentales et qu'il se préoccupe des applications, se doit de jouer un rôle moteur dans cette concertation.
- 2. Inclure la préoccupation envers l'éthique de la recherche, à plusieurs niveaux dans la carrière des chercheurs – formation initiale, évaluation, formulation des projets de recherche.
- 3. Réaliser pour les chercheurs des petits guides sur l'éthique, ou dossiers synthétisant dans un langage accessible les résultats des nombreuses études existantes.
- 4. Ouvrir des espaces éthiques dans les centres de recherches, qui soient des lieux de débat, où chercheurs, ingénieurs et techniciens s'exercent à la prise de parole et à l'échange, avec la participation de chercheurs en sciences humaines et sociales.
- 5. Stimuler l'intérêt des chercheurs en sciences humaines et sociales pour le domaine des nanosciences et nanotechnologies.
- 6a. Mettre en place des procédures pour le repérage et l'arbitrage des conflits d'intérêts dans les relations avec l'industrie ;
- 6b. Assurer la transparence des sources de financement et, si possible, des résultats dans les projets conjoints conduits entre le CNRS et l'industrie.
- 7. Concernant les relations avec le public :

---

[59] Le COMETS est une instance consultative de 12 membres, chercheurs ou ingénieurs dans les disciplines les plus diverses, placée auprès du conseil d'administration du CNRS. Créé en 1994, il développe la réflexion sur les aspects éthiques suscités par la pratique de la recherche, formule des recommandations et sensibilise les personnels. L'Avis sur les enjeux éthiques des nanosciences et nanotechnologies

- présenter les bienfaits attendus des nanosciences et nanotechnologies sans occulter les méfaits possibles ;
- mettre davantage l'accent sur les conséquences de ces recherches pour l'homme, sur les enjeux liés au choix des nanosciences comme priorités scientifiques ; et, si possible, ne pas se limiter aux enjeux économiques et industriels ;
- oser prendre en considération les enjeux à très long terme, en aidant à identifier les fantasmes qu'ils peuvent susciter.

• 8. Mettre en place des instances de dialogue et/ou participer aux débats citoyens organisés à l'échelle locale, nationale, européenne et internationale.

iii) CCNE

En février 2007, le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé a émis un avis (N°96)[60] portant sur les *« Questions éthiques posées par les nanosciences, les nanotechnologies et la santé »*.

Les recommandations émises ont été les suivantes :

• 1. Faire en sorte qu'une information suffisante soit disponible sur la redoutable propriété ambivalente des nanosystèmes moléculaires conçus par l'homme de pouvoir traverser les barrières biologiques, notamment entre sang et cerveau, et d'être actuellement peu ou pas biodégradable, ce qui risque d'avoir, en dehors d'indications thérapeutiques précises, des conséquences majeures pour la santé.

• 2. Accroître de manière urgente la recherche et le développement de la nanométrologie pour concevoir et multiplier les instruments qui permettront de détecter et identifier les nanoparticules qui vont former des nano-objets et des nanostructures, en particulier celles et ceux qui sont intentionnellement créés.

• 3. Insister sur les conséquences suscitées par le déséquilibre entre un manque de développement (ou de publications) de la recherche fondamentale et une accélération de la production d'applications technologiques commerciales, déséquilibre qui risque d'obérer les choix essentiels. Il est urgent de soutenir de façon plus importante le développement de la recherche fondamentale du domaine des nanosciences, en respectant la liberté de cette recherche. Il est nécessaire que la réflexion éthique soit évaluée dans les projets soumis aux financements publics nationaux, européens, et privés (fondations). Les chercheurs en formation et notamment les futurs Docteurs de l'Université dans la spécialité « nanosciences et nanotechnologies » devraient inclure dans leur mémoire de thèse, un résumé des réflexions éthiques relatives à leurs travaux. Dans l'espace européen de la recherche, puis au niveau mondial, les États doivent mettre en œuvre des stratégies qui imposent ces réflexions éthiques au « triangle des connaissances » : recherche, formation et transfert.

• 4. Susciter, dans une même problématique, des recherches pluridisciplinaires pour que la conception de nanomatériaux et nanosystèmes nouveaux s'accompagne de l'étude de leurs effets primaires sur l'environnement, sur la santé et de leurs implications biologiques positives et négatives. La séparation de ces approches dans des appels à projets différents (ANR et 7ème PCRD européen) ne garantit pas une recherche suffisante des risques avant la sortie du confinement en laboratoire de ces innovations, et leur industrialisation. Cette évaluation des risques doit être réalisée en tenant compte du cycle de vie complet des nanoproduits. Ceci nécessite de valoriser la toxicologie industrielle en mobilisant des moyens humains et techniques au même niveau que ceux des technologies innovantes. Cette responsabilité du financement par l'industrie de la recherche concernant le risque est une priorité éthique, même si elle peut et doit être complétée par un investissement plus important en termes de recherche publique fondamentale.

---

60 http://www.ccne-ethique.fr/docs/fr/avis096.pdf

- 5. Donner la priorité à toutes les mesures de protection nécessaires des travailleurs au contact des nanomatériaux, et de confinement des lieux d'étude et de production de ces nanomatériaux. Donner la priorité à la recherche d'effets adverses en privilégiant les études de toxicité à faible dose sur les personnes à vulnérabilité maximale, notamment les travailleurs au contact des nanomatériaux et qui pourraient avoir été exposés malgré les mesures de protection ; à titre de précaution, les femmes enceintes devraient être exclues de ces postes. Un suivi des fœtus et nouveau-nés devrait être réglementairement prescrit en cas de risque d'exposition professionnelle ou intempestive. La recherche sur l'animal des effets des nanoparticules doit être fortement développée, même pour les nanomatériaux sans caractère médical strict (nanocosmétiques). Dans le cadre de la médecine du travail et des comités hygiène et sécurité de sites, exiger de chaque laboratoire, équipe de recherche et lieu de production, la rédaction de son guide des bonnes pratiques, et la mise en œuvre de procédures particulières de contrôle de la protection et de surveillance des personnels de la recherche et des industries manufacturant des produits nanométriques.
- 6. Assurer une relation de confiance par la transparence et la diffusion continue des acquis scientifiques à la communauté des chercheurs publics et privés grâce à une réglementation européenne exigeant une déclaration obligatoire de toutes nouvelles nanostructures avec leurs conséquences éventuelles sur la réactivité biologique. Une loi européenne semblable à REACh doit être mise en place pour les nanoproduits. Les réflexions européennes sur des normes de protection des droits de propriété intellectuelle et des modèles d'accord de licence plus adaptés aux nanotechnologies doivent prévoir des procédures nouvelles de partage des connaissances et des produits à visée de recherche afin de permettre le développement d'une réflexion éthique.
- 7. Favoriser les informations en réseaux des Agences : de la Biomédecine, Afssaps, Afssa, et celles de l'Institut de Veille Sanitaire. La plus grande attention sera réservée au respect des principes associés tels que le respect de la vie privée, le consentement éclairé à l'administration ou à l'exposition à de nouvelles nanoparticules, l'équité d'accès à ces innovations, la protection des personnes. Il faut obliger les industriels à une information et un étiquetage visible des produits contenant des nanoparticules créées intentionnellement pour que le consommateur puisse éventuellement en refuser l'usage. Le recueil et la transparence des informations relatives à la pharmacovigilance des produits issus de la nanomédecine résulteront d'une extension des compétences des structures actuelles concernées par les médicaments et les dispositifs implantables.
- 8. Développer la diffusion de la culture scientifique, technologique et industrielle dans le domaine des nanosciences et nanotechnologies. Mettre en place une information effective du public et de la société en organisant des débats citoyens par essence contradictoires ; ils seront décentralisés au niveau des entités régionales et donneront lieu à des comptes rendus publics complétés par les réponses des chercheurs et des industriels aux interrogations, espoirs et craintes émis lors de ces débats. Mettre à la disposition du public le maximum d'éléments informatifs, loyaux, et ne pas se réfugier derrière la notion de secret industriel pour s'en abstraire devrait faire l'objet d'une obligation de fait.
- 9. Etre enfin d'une vigilance extrême sur les graves conséquences pour les libertés individuelles et le respect de la dignité humaine si les capacités d'identification et d'interconnexion se développent à l'insu des personnes. Les développements éventuels à des fins militaires ne doivent pas être transférés dans la vie civile sans débat préalable de société respectueux des personnes.

En conclusion la question éthique de l'usage des nanomatériaux peut se décliner sous deux modes. L'un qui est celui de la question philosophique de l'homme-machine, soulevée par les nanosystèmes, toujours menaçante pour le respect de la personne. Cette question importante au plan des idées ne doit pas actuellement cacher la deuxième beaucoup plus urgente qui est celle de l'intrusion souterraine de nanoparticules privilégiant plus la performance technologique et la rentabilité commerciale que la perception de leurs risques potentiels. Cette deuxième question nous oblige plus que la première à une prise de conscience pour éviter un éventuel rejet par la

société de nouvelles techniques plus promptes à la course à l'innovation qu'au respect de l'intégrité physique et mentale des personnes.

Contrôler les conséquences des avancées de la science et de la technologie est une responsabilité qui engage la société dans son ensemble, et qui ne peut pas être simplement laissée aux seuls acteurs économiques ou associatifs. Ne réduisons pas les nanosciences aux nanotechnologies.

Dans le Monde

En 2006, au Québec, la Commission de l'éthique de la science et de la technologie (CEST1) publiait un avis intitulé « *Éthique et nanotechnologies : se donner les moyens d'agir* ». Ce document dressait un portrait de la nanoscience et des nanotechnologies afin de cerner les enjeux éthiques accompagnant leur apparition. À la fin de son avis, la Commission reconnaissait qu'elle était loin d'avoir épuisé le sujet des nanotechnologies. De fait, bien des questionnements restaient en suspens, laissant entrevoir que les enjeux abordés seraient bientôt multipliés par des découvertes et des applications toujours plus nombreuses. La Commission concluait d'ailleurs sa réflexion par ce constat : La réflexion sur les enjeux éthiques et sociaux des technologies s'amorce à peine et il faudra continuer à réfléchir, discuter, émettre des opinions sur les nanotechnologies et sur la manière d'assurer leur développement harmonieux. Aussi, la Commission estime-t-elle nécessaire que se poursuive sa réflexion sur des questions plus précises que l'État pourrait se poser en ce qui concerne la gestion responsable des nanotechnologies, au fur et à mesure des orientations ou des décisions qu'il y aura à prendre à l'avenir (CEST, 2006, p. xxviii).

Dans le Supplément 2011 à l'avis « Éthique et nanotechnologies: se donner les moyens d'agir » et intitulé *« Enjeux éthiques des nanotechnologies dans le secteur agroalimentaire »*, la Commission de l'éthique en science et en technologie (Québec) a émis un nouvel avis adopté à la 51ème séance de la Commission de l'éthique en science et en technologie les 25 et 26 août 2011.

Plusieurs recommandations, une seule vision Aux yeux de la Commission, les recommandations présentées dans ce document constituent un tout et devraient être considérées comme tel. Elles représentent les mesures minimales que le gouvernement devrait adopter pour assumer ses responsabilités en matière de protection de l'environnement et de la santé publique.

• 1 La Commission recommande que le Fonds de recherche du Québec – Nature et technologies (FRQ–NT) et le Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS), élaborent une stratégie de financement de la recherche afin que les questions du risque lié aux applications nanotechnologiques dans le secteur agroalimentaire soient adéquatement étudiées.

La Commission recommande que le Fonds de recherche du Québec – Société et culture (FRQ–SC) s'assure que le réseau Ne3LS fasse la promotion de la recherche sur les enjeux culturels et sociaux liés au développement des nanotechnologies dans le secteur agroalimentaire.

La Commission recommande que ces organismes assurent une évaluation constante du financement afin de s'assurer que les objectifs poursuivis soient adéquatement atteints.

• 2. La Commission recommande que le ministre de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation :

• mette en place un réseau de veille scientifique et technologique sur les développements des applications nanotechnologiques dans le secteur agroalimentaire pour assurer le développement et le maintien de l'expertise au sein de la fonction publique, particulièrement chez les professionnels concernés au MAPAQ ;

• engage les fonds nécessaires pour assurer, d'une part, la veille scientifique et technologique ainsi que l'acquisition de cette expertise à l'interne et, d'autre part, l'accès aux activités (conférences et colloques) permettant le développement et le maintien de cette expertise ;

• développe des liens de collaboration et travaille en relation avec les parties fédérale concernées.

- 3. La Commission recommande que le gouvernement du Québec mette en place un mécanisme interministériel qui regroupe le ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation, le ministère de la Santé et des Services sociaux et le ministère du Développement durable, de l'environnement et des Parcs, afin de permettre l'échange d'informations sur l'état des connaissances scientifiques concernant les risques liés aux applications nanotechnologiques dans le secteur agroalimentaire.
- 4 La Commission recommande que le ministre de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec crée un portail Internet sur les nanotechnologies concernant spécifiquement le secteur agroalimentaire en s'inspirant de celui sur les OGM49. Ce portail pourra offrir à la population québécoise un espace public présentant une information factuelle, indépendante et facilement accessible aux différentes clientèles concernées. Il devra être alimenté par un réseau de veille qui aura été mis en place au préalable (recommandation no2) et s'ouvrir sur les réseaux sociaux, afin que la diffusion de l'information soit la plus large possible.
- 5. La Commission recommande que le gouvernement du Québec s'inspire de la formule du Bureau d'audience publique sur l'environnement pour mettre en place un mécanisme de consultation permanente de la population québécoise permettant de considérer les perceptions du risque entourant la sécurité sanitaire des aliments, et ce, autant en ce qui a trait à la perception globale du risque qu'aux projets particuliers pouvant mettre en cause la sécurité sanitaire des aliments.
- 6. La Commission recommande que le gouvernement du Québec encourage les autorités réglementaires canadiennes compétentes, particulièrement la Direction des aliments à Santé Canada, à poursuivre leur travail en matière d'évaluation de l'innocuité des produits qui contiennent des nanoparticules de synthèse ou qui sont issus des nanotechnologies. La Commission recommande aussi que le gouvernement du Québec requiert du gouvernement fédéral que tout aliment qui est fabriqué ou préparé à l'aide des nanotechnologies ou qui contient des nanoparticules de synthèse soit automatiquement considéré comme « aliment nouveau » afin que ces produits soient systématiquement assujettis au cadre réglementaire applicable aux « aliments nouveaux ».
- 7 La Commission recommande que le ministre de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec porte une attention particulière à l'inspection de tout aliment qui a été manipulé ou en contact avec des matériaux issus des nanotechnologies ou qui contient des nanoparticules de synthèse.
- 8 La Commission recommande que le ministre de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec prenne les mesures nécessaires pour modifier la réglementation afin que toutes les données des tests exigés par la réglementation à des fins d'homologation soient obligatoirement rendues publiques et facilement accessibles, y compris les résultats de tests antérieurs présentés pour des fins d'homologation et qui n'auraient pas permis d'obtenir cette homologation
- 9 La Commission recommande que le gouvernement du Québec prenne les mesures nécessaires pour que les acteurs de l'industrie agroalimentaire qui utilisent sciemment les nanotechnologies en informent adéquatement les consommateurs. À ce sujet, l'étiquetage demeure, aux yeux de la Commission, une avenue privilégiée permettant de répondre adéquatement à ce droit à l'information. Toutefois, la Commission croit qu'il faut d'une part évaluer dans quelle mesure les enjeux culturels et sociaux peuvent contribuer ou non à justifier l'étiquetage de ces produits et, d'autre part, développer une réflexion plus générale quant aux critères éthiques qui devraient encadrer cette pratique.

En 2008, le Comest (Unesco) a émis un rapport[61] *« Les nanotechnologies et l'éthique : Politiques et stratégies »*. Il comportait un certain nombre de constats et recommandations dont nous n'avons sélectionné que quelques éléments liés à la présente synthèse.

Compte tenu du fait que les nanotechnologies se développent très rapidement, l'Unesco devrait créer une commission internationale des nanotechnologies et de l'éthique, qui serait chargée de soumettre à un examen suivi l'évolution des problèmes éthiques et l'apparition de nouvelles problématiques dans ce domaine ainsi que d'apporter des réponses en temps utile.

Recherche éthique, éthique et problèmes juridiques : la recherche dans le domaine de l'éthique doit se développer à mesure que se développent les nanotechnologies. Les considérations éthiques n'occupent pas encore une place suffisante dans les budgets considérables qui sont consacrés aux nanotechnologies. Il faut encourager les éthiciens à s'intéresser aux nanotechnologies, et les équipes de recherche scientifique en nanotechnologies doivent s'efforcer de coopérer étroitement avec des éthiciens et des philosophes. Le programme d'éthique de l'Unesco peut jouer ici un rôle en fournissant un cadre international pour l'éthique des nanotechnologies, en servant de centre d'information sur les problème éthiques et en constituant une base de données sur l'éthique et les politiques (dans le cadre de l'Observatoire mondial d'éthique). Il est également important de s'intéresser au contexte juridique (dans des domaines comme la protection des consommateurs, la santé au travail, les actions engagées contre des sociétés pour négligence criminelle, les textes réglementant la mise au point, la fabrication et la diffusion de technologies). Cette recherche devra être de nature interdisciplinaire.

Promotion de la recherche sur les questions éthiques, juridiques et sociales : l'Unesco devra encourager la recherche éthique, juridique et sociale, qui est un instrument important des systèmes nationaux de recherche en technologie, en recommandant qu'une partie du budget de la recherche en nanotechnologies soit consacrée à des travaux d'éthique, de droit et de sciences sociales, comme c'est actuellement le cas pour la recherche sur le génome humain.

Nanotechnologies et développement : même quand elle est interdisciplinaire, la recherche scientifique ne peut à elle seule résoudre les problèmes axiologiques que posent les nanotechnologies. Il faut mener des recherches en sciences sociales, renforcer les débats et la sensibilisation des opinions ainsi que procéder à un examen et à une articulation explicites des principes éthiques en jeu. Par conséquent, l'Unesco pourrait aider les pays à repérer les technologies qui conviennent le mieux à leur développement et qui leur sont le plus utiles. Il faut distinguer les mesures à prendre au niveau international et les problèmes à aborder sous l'angle national ou local. Par exemple, les pays dont les ressources peuvent être remplacées par des matériaux issus des nanotechnologies devront surtout s'employer à tirer le meilleur parti de leurs ressources et de recherches nanotechnologies spécifiques.

Dans ce débat, les points ci-après devront être abordés :

- l'utilité de nanotechnologies particulières pour le développement ;
- les avantages et inconvénients comparés d'une nanotechnologie pour un pays donné ;
- la possibilité de faire porter les efforts de recherche sur des utilisations propices au développement ;
- le risque environnemental éventuel ;
- l'évaluation et la gestion des risques ;

---

[61] *« Les nanotechnologies et l'éthique. Politiques et stratégies »*, Rapport de la Commission mondiale d'éthique des connaissances scientifiques et des technologies (COMEST), Éditions Unesco, 2008.
http://unesdoc.unesco.org/images/0015/001521/152146f.pdf

- l'impact du régime de propriété intellectuelle en termes d'évaluation des risques et avantages ;
- le partage des bienfaits (dans l'esprit des dispositions de la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme) ;
- la coopération internationale entre pays développés et en développement (dans l'esprit des dispositions de la Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme) ;
- l'analyse coûts-avantages des autres technologies et initiatives par rapport aux coûts-avantages des nanotechnologies ;
- la gestion des transformations sociales qu'entraînent les changements structurels apportés au système économique mondial à la suite de l'introduction des nanotechnologies.

Annexe 5 : Réglementation

NB : l'état des lieux se focalise sur la réglementation applicable en France et sur le territoire de l'Union européenne, même si d'autres pays ont adopté des règles plus ou moins contraignantes concernant les nanomatériaux. Ce choix est dicté par la pertinence de la synthèse pour une information des tutelles françaises de l'Anses et du public français. Seules les normes juridiques applicables sur notre territoire sont donc rapidement décrites.

La prise en compte des nanomatériaux dans le système normatif a très largement évolué au cours de ces dernières années. La forme des normes adoptées s'est progressivement durcie, passant de normes non contraignantes, communications puis recommandations en 2004 à l'adoption de textes juridiques plus ou moins spécifiquement dédiés à la question des nanomatériaux depuis 2009. Deux grandes lignes peuvent être dégagées de cette évolution normative. Tout d'abord, elle ne semble pas devoir remettre en cause les classifications juridiques préétablies, au sein desquelles les nanomatériaux sont progressivement intégrés, ce qui peut donner l'impression d'une construction normative pointilliste (I). Néanmoins, d'autre part, une tendance semble se dessiner plus nettement aujourd'hui, au travers de la recherche d'une définition qui soit plus généralement opératoire pour appréhender ces objets : celle d'un recensement plus exhaustif de leur production et importation sur les territoires concernés (II).

1. Une construction normative en pointillés

L'approche choisie par la Commission européenne : adapter sans bousculer

La nécessité est très nettement affirmée par la Commission européenne dès 2004 dans sa Communication « Vers une stratégie européenne en faveur des nanotechnologies »[62] de soumettre la réglementation existante au niveau européen à un examen et à de potentielles révisions fondées sur une démarche d'anticipation des risques.

En 2005, pourtant, dans la Communication qui décrit cette stratégie[63], l'annonce semble minorée au profit d'une approche moins brusque et plus sectorisée. La Commission y affirme en effet, dans un paragraphe 6 consacré à la protection de la santé, de l'environnement et des consommateurs qu'elle entend mettre en œuvre plusieurs types de mesures afin de garantir un niveau élevé de protection de la santé humaine, des consommateurs, des travailleurs et de l'environnement. Parmi ces mesures, l'adoption d'éventuelles mesures réglementaires n'intervient qu'en 4ème position (point 6.1,d) après le « *recensement* [et l'étude] *des problèmes de sécurité liés aux applications et aux emplois des N&N* » (point 6.1,a), la promotion de « *mesures* [entendues comme mesures techniques) *sûres et peu coûteuses pour réduire autant que possible l'exposition des travailleurs, des consommateurs et de l'environnement à des entités nanométriques fabriquées* » (point 6.1,b), et le développement « *avec les États membres, les organisations internationales, les agences européennes, l'industrie et autres intervenants,* [d'une] *terminologie,* [de] *lignes directrices,* [de] *modèles et* [de] *normes pour l'évaluation du risque tout au long du cycle de vie des produits de N&N* » (point 6.1,c).

Cette stratégie, tendant à une adaptation *a minima* des réglementations sectorielles sans recherche d'une approche plus spécifique pour l'ensemble des problématiques associées aux nanomatériaux est confirmée à la lecture des deux recommandations que la Commission a publié

---

[62] Communication de la commission européenne COM(2004) 338 final - Bruxelles, le 12.5.2004 Vers une stratégie européenne en faveur des nanotechnologies.

[63] Communication de la Commission au Conseil, au Parlement Européen et au Comité Economique et Social COM(2005) 243 final - Bruxelles, le 07.6.2005 Nanosciences et nanotechnologies : Un plan d'action pour l'Europe 2005-2009

en 2008[64] et 2012[65] sur les aspects réglementaires des nanomatériaux. La Commission y conclut en effet que la réglementation existante couvre en principe les risques potentiels liés aux nanomatériaux, qui sont « *semblables aux substances et produits chimiques normaux, en ceci que certains peuvent être toxiques et d'autres non*». Selon la Commission, « *les principaux défis portent sur l'établissement de méthodes et d'instruments validés à des fins de détection, de caractérisation et d'analyse, sur la collecte d'informations complémentaires concernant les dangers des nanomatériaux et sur la mise au point de méthodes permettant d'évaluer l'exposition aux nanomatériaux* » et que « *d'une façon générale, la Commission reste convaincue que le règlement REACh offre le meilleur cadre possible pour la gestion des risques liés aux nanomatériaux*, […] *mais il s'est avéré que des exigences plus spécifiques devaient être fixées pour les nanomatériaux dans ce cadre* […]».

Cette approche fait l'objet de vives critiques, notamment de la part du Parlement européen, qui reproche à la Commission de ne pas s'engager dans la construction d'un cadre réglementaire clair et spécifique aux nanomatériaux[66]. Nous verrons que la recommandation adoptée en 2011 concernant la définition des nanomatériaux répond partiellement à cette demande. Dans l'attente hypothétique d'un changement de stratégie, toutefois, il faut souligner l'activité réglementaire qui a touché 5 secteurs spécifiques.

Les adaptations sectorielles

Des dispositions spécifiquement dédiées aux nanomatériaux ont été intégrées, depuis 2009, dans plusieurs législations sectorielles de l'Union européenne.

a) Le Règlement (CE) n° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires

L'article 12 du Règlement prévoit que « *Lorsque, s'agissant d'un additif alimentaire déjà inclus dans une liste communautaire, les méthodes de production ou les matières premières utilisées font l'objet d'une modification notable, ou lorsqu'intervient une modification dans la taille des particules, par exemple par l'emploi des nanotechnologies, l'additif produit avec ces nouvelles méthodes ou matières premières est considéré comme un additif différent et une nouvelle entrée ou une modification des spécifications dans les listes communautaires est nécessaire avant qu'il puisse être mis sur le marché*.»

b) Le Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques

L'article 2 du règlement définit la notion de nanomatériau 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* ». Le Règlement prévoit par ailleurs, dans ses articles 13 et 16, une procédure de notification particulière[67] pour les produits

---

[64] Communication de la Commission au Conseil, au Parlement Européen et au Comité Economique et Social Européen COM(2008) 366 final - Bruxelles, le 17.6.2008 Aspects réglementaires des nanomatériaux.

[65] Communication de la Commission au Parlement Européen, au Conseil et au Comité Economique et Social, COM (2012) 572, Bruxelles, le 02.10.2012, Deuxième examen réglementaire relatif aux nanomatériaux.

[66] Résolution du Parlement européen du 24 avril 2009 sur les aspects réglementaires des nanomatériaux (2008/2208(INI)).

[67] Incluant des éléments relatifs à la toxicologie des nanomatériaux utilisés, aux expositions prévisibles et aux données de sécurité.

cosmétiques contenant des nanomatériaux, ainsi que la mise à disposition du public, à compter du 11 janvier 2014 au plus tard, d'un « *catalogue de tous les nanomatériaux utilisés dans les produits cosmétiques mis sur le marché, y compris ceux qui sont utilisés comme colorants, filtres ultraviolets et agents conservateurs, mentionnés dans une section séparée, en indiquant les catégories de produits cosmétiques et les conditions d'exposition raisonnablement prévisibles* ». A ces dispositions s'ajoute une nouvelle obligation d'étiquetage des cosmétiques contenant des nanomatériaux, puisque l'article 19 du Règlement prévoit que « *tout ingrédient présent sous la forme d'un nanomatériau doit être clairement indiqué dans la liste des ingrédients. Le nom de l'ingrédient est suivi du mot «nano» entre crochets* ».

c) Le Règlement (UE) n° 10/2011 de la Commission du 14 janvier 2011 concernant les matériaux et objets en matière plastique destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires

Le règlement établit des exigences spécifiques applicables à la fabrication et à la commercialisation de matériaux et d'objets en matière plastique :

- « qui sont destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires ; ou
- qui sont déjà en contact avec des denrées alimentaires ; ou
- dont on peut raisonnablement prévoir qu'ils entreront en contact avec des denrées alimentaires ».

Les autorisations délivrées aux substances (figurant en annexe I) « *fondées sur l'évaluation des risques de la dimension particulaire classique d'une substance n'englobent pas les nanoparticules artificielles* » (considérant 23). Cette discrimination entre substances nanoparticulaires et substances non nanoparticulaires est précisée à l'article 9 du règlement où il est indiqué que « *les substances se présentant sous une forme nanométrique ne peuvent être utilisées que si elles sont expressément autorisées et mentionnées dans les spécifications figurant à l'annexe I* ». Par ailleurs, les dérogations concernant le respect des restrictions et spécifications prévues dans le règlement ou de l'obligation de fabrication avec des substances figurant dans la liste de l'Union développées au bénéfice des substances contenues dans les couches de certains matériaux et objets en matière plastique, lorsque ces substances sont contenues dans une couche en matière plastique qui n'est pas en contact direct avec la denrée alimentaire et qui en est séparée par une couche jouant le rôle de barrière fonctionnelle, ne sont pas applicables aux substances se présentant sous une forme nanométrique (Articles 13 et 14 du règlement).

d) Le Règlement (UE) 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires

Le règlement (article 18) prévoit une obligation d'étiquetage spécifique pour les nanomatériaux identique à celle que met en place le règlement Cosmétiques. Elle s'applique cette fois aux ingrédients qui se présentent sous forme de nanomatériaux manufacturés, ces derniers étant définis dans son article 1, t 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 qui peuvent avoir une taille supérieure à 100 nm mais qui conservent des propriétés typiques de la nanoéchelle.*

Les propriétés typiques de la nanoéchelle comprennent :

i. les propriétés liées à la grande surface spécifique des matériaux considérés ; et/ou

ii. des propriétés physico-chimiques spécifiques qui sont différentes de celles de la forme non nanotechnologique du même matériau »

e) Le 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

Le règlement 528/2012/UE comporte plusieurs innovations dont la création d'une liste de l'Union des substances actives approuvées. Il est précisé à son article 4 paragraphe 4 que « *l'approbation d'une substance active ne couvre pas les nanomatériaux, sauf mention expresse* ». La notion de « *nanomatériau* » est définie d'une manière conforme à la recommandation 2011/696/UE relative à la définition des nanomatériaux.

Un produit biocide ne peut être mis sur le marché ou utilisé qu'à la condition qu'une autorisation ait été délivrée au produit biocide par l'autorité compétente. L'autorisation ne peut être accordée qu'en cas d'évaluation positive des risques présentés par le produit biocide et si les substances actives utilisées dans le produit biocide figurent sur la liste de l'Union des substances actives approuvées. En cas de présence nanomatériaux dans le produit biocide, l'article 19 du règlement précise que le risque pour la santé humaine, pour la santé animale et pour l'environnement doit être examiné séparément. La procédure d'autorisation simplifiée des produits biocides décrites aux articles 25 et suivants du règlement de 2012 ne peut bénéficier aux produits biocides contenant des nanomatériaux (Article 25 point c).

Les produits biocides autorisés devront indiquer sur une étiquette « *les éventuels nanomatériaux présents dans le produit et les risques spécifiques éventuels qui y sont liés* » (Article 69 paragraphe 2 du règlement) [sous la forme de la mention du nanomatériau suivi du terme «nano»]. Cette obligation d'information de la présence de nanomatériaux s'étend aux « *articles traités* » tels que définis à l'article 3 paragraphe 1 l) du règlement. Enfin, dans le cadre de leurs obligation de surveillance, les États membres devront remettre à la Commission européenne un rapport comprenant en particulier « *des informations sur l'utilisation de nanomatériaux dans les produits biocides et les risques potentiels d'une telle utilisation* » (Article 65 paragraphe 3d)).

Enfin, il faut noter que d'autres réglementations européennes traitent des nanomatériaux dans leurs considérants sans toutefois leur consacrer de dispositions particulières

f) Le Règlement (CE) 450/2009 de la Commission du 29 mai 2009 concernant les matériaux et objets actifs et intelligents destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires

Selon le considérant 14 du Règlement : « Les systèmes d'emballage intelligents fournissent à l'utilisateur des informations sur l'état des denrées alimentaires et ne doivent pas libérer leurs éléments constitutifs dans ces denrées. Les systèmes intelligents peuvent être placés sur la surface extérieure de l'emballage et peuvent être séparés des denrées alimentaires par une barrière fonctionnelle, c'est-à-dire une barrière située à l'intérieur des matériaux ou objets destinés à entrer en contact avec des denrées alimentaires empêchant la migration de substances à travers cette barrière vers les denrées alimentaires. Des substances non autorisées peuvent être utilisées derrière une barrière fonctionnelle pour autant qu'elles remplissent certains critères et que leur migration reste en dessous d'une limite de détection donnée. En tenant compte des denrées alimentaires pour nourrissons et autres personnes particulièrement sensibles ainsi que des difficultés de ce type d'analyse où la tolérance analytique est grande, il convient d'établir une limite maximale de 0,01 mg/kg dans les denrées alimentaires pour la migration d'une substance non autorisée à travers une barrière fonctionnelle. Les nouvelles technologies qui produisent des substances à une dimension particulaire présentant des propriétés chimiques et physiques sensiblement différentes de celles de particules plus grandes, par exemple sous la forme de nanoparticules, doivent être évaluées au cas par cas pour ce qui est des risques, jusqu'à ce que l'on dispose de davantage d'informations à leur sujet. Par conséquent, la notion de barrière fonctionnelle ne doit pas s'appliquer à ces nouvelles technologies ».

g) Directive (UE) 2011/65 du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 relative à la limitation de l'utilisation de certaines substances dangereuses dans les équipements électriques et électroniques

Selon le Considérant 14 de la directive, « Dès que des données scientifiques sont disponibles, et compte tenu du principe de précaution, il y a lieu d'examiner la limitation d'autres substances dangereuses, y compris de toutes substances de très petite taille ou caractérisées par une structure interne ou de surface très petite (nanomatériaux) qui sont susceptibles de présenter un danger en raison des propriétés liées à leur taille ou leur structure ainsi que leur substitution par d'autres substances plus respectueuses de l'environnement et garantissant un niveau au moins équivalent de protection des consommateurs. À cette fin, il importe que le réexamen et la modification de la liste des substances soumises à limitations figurant à l'annexe II, soient cohérents, optimisent les synergies et reflètent la nature complémentaire des travaux réalisés conformément à d'autres actes législatifs de l'Union, et notamment le règlement (CE) n °1907/2006, tout en veillant à ce que la présente directive et ledit règlement s'appliquent indépendamment l'un de l'autre. Il convient de réaliser une consultation des acteurs concernés et de porter une attention particulière aux incidences potentielles sur les PME ».

2. Une construction dédiée embryonnaire : définir pour recenser ?

Les années 2009 et 2010[68] peuvent être considérées comme très importantes pour ce qui concerne la définition du champ des nanomatériaux et /ou des nanoparticules. Elles sont en effet répercutées par différentes instances nationales, européennes ou encore internationales[69].

Malgré les efforts entrepris, en pointillés, comme nous venons de le voir, pour adapter les cadres réglementaires préexistants aux nanomatériaux, le manque continue de se faire sentir d'une évaluation sociale et économique concrète de leur déploiement. Pour parvenir à recenser les nanomatériaux qui sont déjà présents (et sont donc de potentielles sources d'expositions) sur le territoire européen, la Commission a donc choisi de répondre positivement aux souhaits exprimés par le Parlement et le Conseil européen, et a adopté, le 18 octobre 2011, une définition des nanomatériaux. Cette tendance est également celle que paraît suivre le gouvernement français, qui a mis en place, avec les lois Grenelle et leurs décrets d'application, une obligation de déclaration des substances à l'état nanoparticulaire.

A- La définition européenne des nanomatériaux

Jonglant entre les résultats des travaux du Scenihr, ceux du JRC, la volonté de proposer une définition tout à la fois large (incluant agrégats et agglomérats), mais excluant néanmoins les matériaux nanostructurés tout en évitant des termes jugés trop vagues, tels les "typiquement mais pas exclusivement" qui avaient été agréés par l'ISO, et en tenant compte des observations qui lui avaient été faites lors de la consultation du public lancée au mois de décembre 2010, la Commission européenne a produit une définition des nanomatériaux en Octobre 2011[70]. Le texte finalement adopté porte l'empreinte (ainsi en ce qui concerne le seuil de présence de nanoparticules, agglomérats ou agrégats visés, en nombre, qui est fixé à 50 % sauf exception) de toutes ces contraintes.

La définition, destinée à servir de point d'appui à toute révision de législation sectorielle qui devrait être spécifiée au regard des nanomatériaux, est donc la suivante : « *On entend par*

---

[68] Nanoscience et nanotechnologies : espérances et inquiétudes, Nanomatériaux : Une revue des définitions, des applications et des effets sur la santé. Comment implémenter un développement sûr – Nanomaterials : *A review of the definitions, applications, health effects. How to implement secure development* Eric Gaffet C.R. Physique.

[69] Canada: Voir http://www.hc-sc.gc.ca/sr-sr/consult/_2010/nanomater/draft-ebauche-eng.php

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

[70] Recommandation de la Commission du 18 octobre 2011 relative à la définition des nanomatériaux (2011/696/UE)

« 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 %. ».

La recommandation précise toutefois que « *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 »* et donne les définitions suivantes, destinées à compléter la première :

« *Aux fins du point 2, les termes « particule », « agglomérat » et « agrégat » sont définis comme suit :*

a) on entend par « particule » un minuscule fragment de matière possédant des contours physiques bien définis ;

b) 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 ;

c) on entend par « agrégat » une particule constituée de particules soudées ou fusionnées ».

Elle précise, enfin, que « *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 m^2/cm^3. 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 m^2/cm^3 ».*

Enfin, la recommandation prévoit que *« La définition établie aux points 1 à 5 sera réexaminée, pour décembre 2014, à la lumière de l'expérience et des évolutions scientifiques et techniques. Ce réexamen devra particulièrement se focaliser sur la question de savoir s'il y a lieu de relever ou d'abaisser le seuil de 50 % fixé pour la répartition numérique par taille* ».

Le mémo publié par la Commission en même temps que sa recommandation prévient toutefois que cette définition, particulièrement large, n'est pas destinée à être adoptée en tant que telle dans toutes les législations sectorielles potentiellement concernées par les nanomatériaux, ces dernières devant adapter la définition à leur problématique particulière. La Commission y réaffirme sa position concernant la stratégie de régulation qu'elle met en place depuis 2004 et explique le choix de l'outil juridique de la Recommandation comme permettant aux États membres de décliner cette définition dans leurs propres systèmes de manière plus flexible.

B- L'obligation de déclaration des substances à l'état nanoparticulaire française

Prévoyant l'organisation d'un débat public national ainsi que la mise en place d'une obligation de déclaration des substances à l'état nanoparticulaire, les articles 42 de la loi du 3 août 2009[71] et l'article 185 de la loi du 12 juillet 2010[72] sont aujourd'hui, sur le point d'être mis en œuvre. Depuis le 1er janvier 2013, en effet, grâce aux précisions renfermées dans les décrets d'application

[71] Loi n° 2009-967 du 3 août 2009 de programmation relative à la mise en œuvre du Grenelle de l'environnement.

[72] Loi n° 2010-788 du 12 juillet 2010 portant engagement national pour l'environnement.

adoptés au mois de février dernier[73] et de l'arrêté[74] détaillant son contenu, une déclaration doit être effectuée par toutes *« les personnes qui fabriquent, importent ou distribuent des substances à l'état nanoparticulaire, en l'état ou contenues dans des mélanges sans y être liées, ou des matériaux destinés à rejeter de telles substances dans des conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation* ».

Doivent être déclarées les « *substances à l'état nanoparticulaire, en l'état ou contenues dans des mélanges sans y être liées* » ainsi que les « *matériaux destinés à rejeter de telles substances dans des conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation* » qui sont produits, importés ou distribués à raison de 100 grammes au moins par an.

Les notions de substances à l'état nanoparticulaire et de substances contenues dans des mélanges sans y être liées sont définies dans le décret d'application. Selon ce dernier, en effet, il faut entendre par « *substance à l'état nanoparticulaire » : substance telle que définie à l'article 3 du règlement (CE) n° 1907/2006, fabriquée intentionnellement à l'échelle nanométrique, contenant des particules, non liées ou sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont une proportion minimale des particules, dans la distribution des tailles en nombre, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm. ».* Le décret précise toutefois que *« cette proportion minimale peut être réduite 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. Elle est précisée par un arrêté conjoint des ministres chargés de l'environnement, de l'agriculture, de la santé, du travail et de l'industrie »* et, comme le faisait la Commission en 2011, que *« par dérogation à cette définition, 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 substances à l'état nanoparticulaire. »* avant de préciser, sur le même modèle également, les termes de particule, agglomérat et agrégat.

En ce qui concerne la substance à l'état nanoparticulaire contenue dans un mélange sans y être liée, elle est définie par le décret comme une *« substance à l'état nanoparticulaire incorporée intentionnellement dans un mélange dont elle est susceptible d'être extraite ou libérée dans des conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation* ».

Quant aux matériaux destinés à rejeter de telles substances, ils ne font l'objet d'aucune définition spécifique mais doivent, si l'on se réfère au Règlement REACh (*Registration, Evaluation and Authorization of CHemicals*), visé par les textes français, s'interpréter de façon restrictive.

Les déclarations se feront, jusqu'au 1er mai de chaque année, par voie électronique, auprès de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), qui s'en est vue confier la gestion au nom du ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie… Elles se rapportent à l'année civile précédente et mentionnent l'identité du déclarant, l'identité de la substance à l'état nanoparticulaire, la quantité produite, importée ou distribuée en N-1, ses usages ainsi que l'identité des utilisateurs professionnels à qui elle a été cédée. Le contenu précis de la déclaration est détaillé dans l'arrêté adopté le 6 août 2012. Le régime juridique de l'obligation de déclaration, quant à lui, prévoit que lorsqu'un fabricant, un importateur ou un distributeur n'a pas transmis la déclaration avant le 1er mai de l'année écoulée ou dans un délai de deux mois après la relance envoyée par l'Anses si la déclaration initiale était incomplète, le ministre chargé de l'environnement peut ordonner le paiement d'une amende au plus égale à 3 000 euros et une astreinte journalière de 300 euros courant à partir du jour de la décision la fixant et jusqu'à la satisfaction de l'obligation. Enfin, en application de l'article L. 523-2 du Code de l'environnement, l'autorité administrative peut demander au déclarant de lui

---

[73] 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 et Décret n° 2012-233 du 17 février 2012 relatif à la désignation des organismes mentionnés à l'article L. 523-3 du code de l'environnement.

[74] Arrêté du 6 août 2012 relatif au contenu et aux conditions de présentation de la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire, pris en application des articles R. 523-12 et R. 523-13 du code de l'environnement.

communiquer « *toutes les informations disponibles relatives aux dangers de ces substances et aux expositions auxquelles elles sont susceptibles de conduire, ou utiles à l'évaluation des risques sur la santé et l'environnement* », sous la même sanction que la déclaration classique après une absence de réponse de deux mois.

De nombreuses incertitudes demeurent à l'issue de l'adoption de cette obligation de déclaration. Faute de concerner les détaillants qui vendent des produits finis au grand public, notamment, il est difficile d'y voir un moyen de parvenir à la réalisation des objectifs que s'était fixé le législateur : la traçabilité des substances à l'état nanoparticulaire ne sera, de fait, que partielle et l'information des consommateurs ignorera les produits qu'ils ont concrètement entre les mains. Il semble donc probable que l'objectif poursuivi par le législateur ait bien plutôt été, en réalité, celui de permettre un recensement des nanomatériaux présents sur le territoire français, objectif que semble également suivre la Commission européenne même si elle n'a, jusqu'alors, concrètement mis en place aucune obligation générale pour le mettre en œuvre. Les prochains mois devraient nous renseigner davantage sur l'intérêt et la portée concrète de ce nouveau régime, dont il faut néanmoins souligner qu'il a déjà commencé à inspirer nos voisins européens[75].

[75] V. Pineros Garcet, J (2012) *Nanomaterials registries : EU Member States initiatives. Federal public service Health, Food Safety and Environment, on behalf of the Member States nano-databases harmonization group. Presentation at CEFIC*, 02.03.2012, Brussels.

Annexe 6 : Toxicité

1. Pénétration percutanée

Concernant l'analyse critique de la littérature portant sur la pénétration percutanée des nanoparticules, nous nous appuierons sur un rapport[76] produit par l'Afssaps, et adopté par la Commission de cosmétologie de cette agence le 15 mars 2011.

Nanoparticules de TiO_2

Les résultats d'un grand nombre d'études de pénétration cutanée *in vitro* et *ex vivo* sur peau animale et humaine rapportées indiquent une présence des nanoparticules de TiO_2 limitée aux couches supérieures de la peau (*stratum corneum* et *infundibulum* pilosébacé).

Néanmoins, ces études ont été réalisées sur des temps courts (72 heures maximum), avec des particules non caractérisées selon les connaissances actuelles en termes de taille, forme cristalline, enrobage, etc. De plus, certaines études n'utilisent pas de protocoles standardisés et validés selon les recommandations du Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) ou l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).

Une étude de la FDA (*Food and Drug Administration* ; Sadrieh *et al.*, 2010) reste à ce jour l'étude pertinente retenue par l'Afssaps pour l'analyse de la pénétration cutanée des nanoparticules de TiO_2. En effet, cette étude :

i) est menée *in vivo* ;

ii) met en jeu l'évaluation de la pénétration cutanée de nanoparticules de TiO2 représentatives de celles commercialisées pour les produits cosmétiques ;

iii) est menée sur le mini-porc, espèce qui constitue un modèle approprié pour l'extrapolation des résultats à l'homme en raison des fortes similarités de la peau entre ces deux espèces en termes de perméabilité et de structure cutanées ;

iii) est menée sur une durée relativement longue avec des applications répétées (application de produits 4 fois par jour, 5 jours par semaine durant 22 jours) comparativement aux autres études issues de la littérature scientifique qui se déroulent sur des temps courts (maximum 72 heures).

Ainsi, Sadrieh *et al.* (2010)[77] concluent à une présence de fortes quantités de nanoparticules de TiO_2 (enrobées et non enrobées) et de particules de TiO_2 submicroniques (300-500 nm) dans le *stratum corneum* et à la présence de quelques particules isolées de TiO_2 dans le derme pour les animaux traités avec les trois types de particules. Par ailleurs, cette étude révèle des quantités statistiquement significatives de TiO_2 dans le ganglion inguinal gauche du groupe traité par des nanoparticules de TiO_2 non enrobées et dans le ganglion inguinal droit du groupe traité par des particules de TiO2 submicroniques (300-500 nm).

Ces résultats ne permettent pas de conclure de façon définitive à une absence d'absorption systémique chez le mini-porc du fait de la présence de nanoparticules de TiO_2 non enrobées et de particules de TiO_2 submicroniques (300-500 nm) dans les ganglions inguinaux.

Il conviendrait donc de quantifier la quantité disponible dans les ganglions inguinaux et de clarifier les mécanismes de pénétration. Il est néanmoins important de rappeler que les nanoparticules de TiO_2 utilisées dans les produits cosmétiques, sont généralement enrobées.

---

76 « *Etat des connaissances relatif aux nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc dans les produits cosmétiques en termes de pénétration cutanée, de génotoxicité et de cancérogenèse* » Rapport adopté par la Commission de cosmétologie du 15 mars 2011, Saisine 2008BCT0001, Afssaps – 14/06/2011

77 *"Lack of significant dermal penetration of titanium dioxide from sunscreen formulations containing nano- and submicron-size TiO2 particles",* Sadrieh N., Wokovich A.M., Gopee N.V., Zheng J., Haines D., Parmitter D. *et al.* (2010). Toxicological Sciences 115: 156-66.

Nanoparticules de ZnO

Concernant les nanoparticules de ZnO, peu d'études sont disponibles comparativement à celles disponibles pour les nanoparticules de TiO2. Des études d'absorption cutanée in vitro (modèle de peau animale et humaine) et chez le volontaire ont été menées montrant la présence des nanoparticules de ZnO limitée aux couches supérieures de la peau (*stratum corneum* voire *stratum granulosum*).

Une étude récente (Gulson *et al.*, 2010[78]) montre une augmentation statistiquement significative des taux en zinc radiomarqué (^{68}Zn) mesurés dans le sang et les urines chez des volontaires traités avec les nanoparticules de ZnO. Néanmoins, cette augmentation reste faible au regard des taux en zinc endogène chez l'homme, d'après les auteurs. Par ailleurs, les auteurs précisent qu'il n'est pas possible de déterminer si le ^{68}Zn a été absorbé sous la forme de particules de ZnO ou sous la forme d'ions Zn^{2+} solubles, ou les deux.

Influence de la qualité de la peau et des tests

Les conclusions des études ainsi rapportées sont valables pour les peaux saines et non lésées. Les résultats rapportés dans la littérature concernant la peau lésée semblent contradictoires et il est probable que toute lésion de la peau de nature pathologique ou d'origine exogène puisse favoriser l'absorption des nanoparticules.

Par ailleurs, il a été observé dans quelques études impliquant des nanoparticules autres que celles de TiO2 et de ZnO (par exemple les quantums dots et les fullerènes), qu'il pouvait exister un impact des effets mécaniques (par exemple flexion de la peau) sur la pénétration cutanée, ce qui a pour conséquence une augmentation de la pénétration cutanée se traduisant par la présence de particules dans les couches profondes de l'épiderme et dans le derme

Bilan :

En conclusion sur la base des données disponibles, il n'est pas possible de conclure à une absence d'un passage systémique des nanomatériaux après application cutanée

78 *"Small amounts of zinc from zinc oxide particles in sunscreens applied outdoors are absorbed through human skin",* Gulson B., McCall M., Korsch M., Gomez L., Casey P., Yalchin O. *et al.* (2010).. - Toxicological Sciences 118: 140-149.

Annexe 7: *Safety by design / by process*

Il convient de souligner que les champs « toxicité et écotoxicité » sont à la croisée des chemins entre deux directions reposant sur des principes très distincts :

i) principe actuel : les études sont menées au cas par cas et réalisées *a posteriori* ;

ii) principe rénové : les études portent sur le « *Safer by design / process* »[79]

L'étude des effets toxiques induits spécifiquement par la dimension nanométrique des nanoparticules a désormais fait l'objet de nombreux travaux[80]. Cependant il convient d'indiquer que ces résultats sont encore très parcellaires. Ils ne concernent ni les produits réellement susceptibles d'exposer potentiellement les consommateurs[81] ni ne considèrent la totalité des voies potentielles d'exposition - l'ingestion est par exemple très peu considérée. Enfin, il convient de souligner que près de 80 % des publications parues avant 2007[82](Hansen *et al.*) ne décrivaient que très partiellement les nanoparticules ayant fait l'objet de la recherche ; de telles incertitudes ne

---

[79] *Maximizing safe design of engineered nanomaterials: the NIH and NIEHS research perspective* Sally S. Tinkle 2009 John Wi ley & Sons, Inc. Volume 2, January/February 2010

Hazard Reduction in Nanotechnology Lucas Reijnders Journal of Industrial Ecology Volume 12, Number 3297 (2008)

Are classical process safety concepts relevant to nanotechnology applications? Paul R Amyotte Proc. Nanosafe 2010: International Conference on Safe Production and Use of Nanomaterials - Journal of Physics : Conference Series 304 (2011) 012071 IOP Publishing

The 5 principles of "Design for Safer Nanotechnology" Gregory Morose Journal of Cleaner Production 18 (2010) 285–289

Préface « Développons les Nanomatériaux ? E. Gaffet « Développons les Nanomatériaux ? Sophie Carenco - ISBN-978-2-7288-0474-0, Collection « Sciences Durables » - Editions Rue d'Ulm (2012), Presse de l'Ecole Normale Supérieure

Examin*ing the Holy Grail of Nanotechnology: Safe By Design* Sally S. Tinkle http://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=2508

[80] Auffan, M., Achouak W. , Rose J., Roncato M. A., Chaneac C., Waite D. T., Masion A., Woicik J. C., Wiesner. M. R., Bottero J.Y., (2008), "*Relation between the redox state of iron-based nanoparticles and their cytotoxicity toward Escherichia coli*". Environmental Science & Technology 42(17):6730-6735.

Donaldson, K., Murphy F. A., Duffin R., Poland C. A., (2010*), "Asbestos, carbon nanotubes and the pleural mesothelium: a review of the hypothesis regarding the role of long fibre retention in the parietal pleura, inflammation and mesothelioma"*. Particle and Fibre Toxicology 7.

Liu, A. H., K. N. Sun, J. F. Yang, D. M. Zhao, (2008a), *"Toxicological effects of multi-wall carbon nanotubes in rats"*, Journal of Nanoparticle Research 10(8):1303-1307.

Muller, J., I. Decordier, P. H. Hoet, N. Lombaert, L. Thomassen, F. Huaux, D. Lison, M. Kirsch –Volders, (2008), *"Clastogenic and aneugenic effects of multi-wall carbon nanotubes in epithelial cells*". - Carcinogenesis 29(2):427-433.

Muller, J., F. Huaux, N. Moreau, P. Misson, J. F. Heilier, M. Delos, M. Arras, A. Fonseca, J. B. Nagy, D. Lison, (2005), *"Respiratorytoxicity of multi-wall carbon nanotubes*" - Toxicology and Applied Pharmacology 207(3):221- 231.

Takagi, A., A. Hirose, T. Nishimura, N. Fukumori, A. Ogata, N. Ohashi, S. Kitajima, J. Kanno, (2008), "*Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube"*. Journal of Toxicological Sciences 33(1):105 - 116.

Warheit, DB, Laurence BR. , Reed KL, DH Roach DH., Reynolds GAM, Webb TR, (2004), *"Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats"*, Toxicological Sciences 77(1):117-125.

[81] Ostrowski A.D., Martin T., Conti J., Hurt I., Herr Harthorn B. (2009) - J Nanopart Res 11:251–257),

[82] S. F. Hansen, B. H. Larsen, S.I. Olsen, A. Baun, *"Categorization framework to aid hazard identification of nanomaterials"*, Nanotoxicology 2007, 18

permettent donc pas d'établir une quelconque corrélation entre les paramètres physico-chimiques et les résultats de toxicité et d'écotoxicité.

D'autre part, comme le souligne la première estimation du coût et de la durée des travaux requis pour réaliser des études de nanotoxicologie sur les nanomatériaux déjà existants[83] (Choi *et al.* 2009), cela coûterait à l'industrie américaine entre 249 millions et 1,18 milliards de dollars pour une durée de plus de 50 ans.

De tels constats invitent radicalement désormais à réfléchir à la nécessité d'un développement industriel responsable et durable, encore appelé « *safer by design* » ou « *safer by process* ». Partant des propriétés spécifiques et de l'évolution des nanomatériaux tout au long de leur cycle de vie, Morose *et al.* (Morose *et al.* 2010) ont développé un moyen mnémotechnique pour mémoriser ce qui est entendu par cette nouvelle conception des nanomatériaux, à savoir : *SAFER* : *S* pour *size, surface and structure*[84], *A* pour *Alternative materials*[85], *F* pour *Functionalization*, *E* pour *Encapsulation*[86]et *R* pour *Reduce the quantity*.

C'est un véritable changement de paradigme, puisque d'une approche actuelle contrôlant *a posteriori* l'innocuité des nanoparticules et/ou des nanoproduits, il est proposé de concevoir, dès les premières étapes de l'élaboration et de la mise en œuvre, des nanoparticules et/ou des nanoproduits présentant le moins de risques possibles pour la santé de l'homme et l'environnement. Il s'agit donc d'intégrer la maîtrise des risques des nanomatériaux comme un élément au même titre que les autres paramètres de champs tels que l'élaboration, la mise en œuvre, ou encore la conception / le design.

Pour conduire un tel changement[87], il est ainsi proposé d'évoluer d'une phase à court terme portant sur la collection de données, de mise en œuvre de bonnes pratiques en hygiène et sécurité industrielle, la publication de guides bonnes pratiques, l'évaluation de la toxicité vers une phase à plus long terme s'appuyant sur l'évidence de la toxicité, la réduction de la toxicité, les mesures de contrôles d'atmosphères effectives, une amélioration continue des meilleures pratiques en hygiène et sécurité, et la limitation de l'usage de certaines nanoparticules si le risque est trop élevé.

---

[83] Choi J.Y., Ramachandran G., Kandlika M. (2009) – *The impact of toxicity testing costs on nanomaterial regulation* - Environ. Sci. Technol., 43 (9), pp 3030–3034

[84]*Size-Controlled Dissolution of Organic-Coated Silver Nanoparticles* Rui Ma, ClémentLevard,Stella M. Marinakos, Yingwen Cheng, Jie Liu, F. Marc Michel, Gordon E. Brown, Jr., Gregory V. Lowry Environ. Sci. Technol. 2012, 46, 752−759

[85] *Safe-by-design' nanoparticles show reduced toxicity* Cordelia Sealy NanoToday, Sept 2011, pp 113 http://journals.elsevier.com/17480132/nano-today/1/36-news/162-safe-by-design-nanoparticles-show-reduced-toxicity

Decreased Dissolution of ZnO by Iron Doping Yields Nanoparticles with Reduced Toxicity in the Rodent Lung and Zebrafish Embryos Tian Xia, Yan Zhao, Tina Sager, Saji George, SumanPokhrel, Ning Li, David Schoenfeld,HuanMeng, Sijie Lin, Xiang Wang, Meiying Wang, ZhaoxiaJi, Jeffrey I. Zink, Lutz Mädler,Vincent Castranova, Shuo Lin, Andre E. Nel www.acsnano.org, à paraître

Role of Fe Doping in Tuning the Band Gap of TiO2 for the Photo-Oxidation-Induced Cytotoxicity Paradigm Saji George et al. J. Am. Chem. Soc., 2011, 133 (29), pp 11270–11278

[86] *Perspectives on Supplying Attenuation Grades bof Titanium Dioxide and Zinc Oxide for Sunscreen Applications* David Schlossman, Yun Shao, Pascal Delrieu, Kobo Products Inc.

Rate constant of the first order reaction of oxydation of acetalydehyde M. Kobayashi and al., Cosm& Toil., Vol. 112, No. 6, (1997) p83

[87] WTEC (2010), "*Nanotechnology long – term impacts and research Directions 2000 – 2020*" - http://www.wtec.org/nano2/docs/ChaptersPdf/Ch04_NanoEHS_draft_2010-0929.pdf

Une telle approche a d'ores et déjà été proposée et intégrée par la Commission Européenne en Octobre 2011[88], qui suggère par exemple, dans le cadre de l'évaluation de la sécurité des nanomatériaux dans les cosmétiques d'étudier la possibilité de développer des critères d'évaluation ne reposant plus uniquement sur une approche au cas pas cas, mais selon plusieurs approches dont l'une dite catégorielle (« *category-based approach rather than a case by case basis* ») tandis que d'autres plus conventionnelles et se rapprochant du cas par cas.

[88] European Commission (2011), *EC Requests Guidance on Safety Assessment of Nanomaterials in Cosmetics.*

Annexe 8 : Revue comparative des méthodes existantes d'évaluation des risques adaptées aux nanomatériaux ou nano-produits

Cette annexe a été rédigée sur la base des travaux d'un autre groupe de travail de l'Anses chargé de construire une méthode d'évaluation des risques adaptés aux problématiques des produits de consommation contenant des nanomatériaux manufacturés. Ces travaux d'expertise sont toujours en cours au moment de la rédaction de ce rapport et ont été fournis pour les besoins de cette synthèse annuelle.

En réponse aux difficultés soulevées par les nanomatériaux en matière d'évaluation des risques sanitaires, plusieurs démarches alternatives d'évaluation des risques et outils destinés à guider l'action (gestion des risques) dans un tel contexte d'incertitude sont actuellement disponibles.

Individuellement conçus pour répondre à des finalités distinctes (exemple : aide à la prévention des risques professionnels, hiérarchisation de risques pour des nanoproduits, etc.), d'application à des objets spécifiques (ex : nanomatériaux, nano-produits, nanoparticules uniquement, etc.) et en fonction de cibles différentes (exemple : consommateur, population générale, travailleur, etc.), les principes de fonctionnement et logiques mises en œuvre pour chacun de ces produits sont tout aussi hétérogènes.

Le groupe de travail a tout d'abord répertorié ces divers outils et démarches méthodologiques puis les a analysés par la suite.

Cette étape d'identification de l'existant s'est principalement adossée sur les connaissances de chacun des experts du groupe de travail complétée par une recherche bibliographique. Compte-tenu de l'intérêt méthodologique évident en termes d'évaluation des risques que comportent les outils conçus pour aider à la gestion des risques professionnels, ceux-ci ont été également considérés bien que s'appliquant au cadre professionnel, domaine spécifiquement exclu du champ de la méthode d'évaluation des risques visée.

Une sélection des démarches alternatives d'évaluation des risques et outils destinés à la gestion des risques les plus pertinents parmi ceux identifiés sont abordés dans ce chapitre. Leurs logiques de fonctionnement respectives et démarches d'évaluation des risques sont brièvement décrites dans ce chapitre ainsi que les finalités et contextes d'applications auxquels ces outils se rapportent. Enfin, les points remarquables de chacun de ces outils, avantages et inconvénients au regard des objectifs de ce travail d'expertise, sont résumés dans un tableau synthétique.

1. Grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques (OFSP-OFEV)

▶ Finalités

Cette grille[89] a été construite par les offices fédéraux suisses de la santé publique (OFSP) et de l'environnement (OFEV) dans le cadre du plan d'action suisse « Nanomatériaux synthétiques »[90] daté du 9 avril 2008. Elle vise à réaliser une première analyse objective des risques que peut présenter un nanomatériau manufacturé et ses applications sur la base de l'état actuel des connaissances et de déterminer, à chaque étape du cycle de vie, si des mesures particulières « nanospécifiques » sont à prendre pour protéger les travailleurs, les consommateurs et l'environnement. L'objet de cette grille consiste également à identifier les éventuelles sources de risques pendant les étapes du cycle de vie des nanomatériaux manufacturés (production, utilisation et élimination).

Les auteurs avertissent cependant que « *cette démarche ne doit en aucun cas être assimilée à une évaluation des risques en tant que telle* ».

---

89 http://www.bag.admin.ch/nanotechnologie/12171/12174/index.html?lang=fr

90 http://www.bafu.admin.ch/publikationen/publikation/00574/index.html?lang=de&lang=fr

Destinée à servir d'outil de travail à une large palette d'acteurs intervenant dans le cadre de la sécurité des travailleurs, des consommateurs ou de l'environnement non nécessairement spécialistes de l'évaluation des risques (industrie, artisanat, commerce, autorités, assurances, laboratoires de recherche, etc.), la grille de précaution s'appuie sur un nombre restreint de paramètres d'évaluation. Néanmoins, les auteurs soulignent que son utilisation par des non-spécialistes n'est envisageable que sous la supervision de spécialistes en raison des connaissances de base nécessaires pour caractériser certains de ces paramètres, mais aussi pour en exploiter correctement les résultats.

Enfin, la méthode n'est pas figée mais destinée à évoluer en fonction des retours d'expérience et des connaissances scientifiques nouvelles.

▶ Domaine d'application

Les objets auxquels se rapporte l'utilisation de cette méthode ne correspondent pas exactement à la définition de nanomatériaux fournie par l'ISO (*cf.* glossaire). D'une part, ces objets sont restreints aux seuls nanoparticules, nanofibres (objets nanométriques présentant respectivement 2 ou 3 dimensions à l'échelle nanométrique) et leurs aggrégats regroupés sous le terme « NPR » (pour *nanoparticle* et *nanorods* en anglais). D'autre part, les auteurs recommandent de considérer un domaine de l'échelle nanoscopique étendu jusqu'à 500 nm (pour rappel, l'ISO définit la nano-échelle comme « *une gamme de taille allant de 1 à 100 nm, typiquement mais non exclusivement* »). Les matériaux disposant d'une nanostructure surfacique ou volumique, pour autant qu'ils ne contiennent aucune des particules comme définies plus avant, sont exclus de cette catégorie.

La grille de précaution s'applique pour chaque étape du cycle de vie du nanomatériau ou de son application considérée. Les types de risques considérés (risques sanitaires pour les professionnels, risques sanitaires pour les consommateurs et risques pour l'environnement) sont fonction de l'étape du cycle de vie considéré. Dans le détail, les processus considérés et les types de risques considérés sont rappelés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : groupes « cibles » à considérer en fonction du type de processus étudié

Processus considérés	Groupe(s) « cible »
Recherche et développement	- Employés - Environnement
Production*	- Employés - Environnement
Usage	- Consommateurs - Environnement
Recyclage / élimination	- Employés - Environnement

* inclut les processus de fabrication primaire, de transformation, stockage, de conditionnement et transport

▶ Principes de fonctionnement

La grille de précaution s'inscrit au sein d'une procédure conduisant au final à remplir une nouvelle grille pour chacune des différentes étapes, ou processus, identifiées. Il est également recommandé de remplir séparément une grille pour les employés ayant différents profils d'activité pour une même étape ou pour différents groupes de consommateurs.

Le principe général proposé correspond à un modèle d'évaluation semi-quantitatif. Il consiste en effet pour chaque grille remplie à calculer un score, adimensionnel, caractérisant les besoins en termes de précaution en combinant les scores (également adimensionnels) attribués à chacun des critères considérés par la formule suivante :

$$\mathbf{V} = \mathbf{N} \times (\mathbf{W} \times \mathbf{E} + \mathbf{S})$$

avec :

V : évaluation des besoins en termes de précaution

N : nanopertinence

W : potentiel effecteur des NPR sur la santé et l'environnement

E : exposition potentielle des employés, des consommateurs ou dispersion potentielle dans l'environnement

S : conditions spécifiques sur le niveau d'information sur le cycle de vie

Ces différents besoins en matière de précaution (employé / travailleur / environnement) sont ensuite caractérisés en fonction des scores obtenus : soit le risque nano-spécifique peut être considéré comme faible et la situation ne requiert pas d'études de risques complémentaires, soit le score dépasse le seuil d'action et des démarches supplémentaires sont dès lors à engager (études de risques complémentaires, actions de réduction des risques, etc.).

Le cœur du calcul repose sur la combinaison d'un score de potentiel effecteur (W), correspondant à un niveau de danger potentiel, avec un score d'exposition/dispersion environnementale potentielle (E). Ce résultat est agrémenté par un score (S) représentant le niveau de connaissance sur le cycle de vie du produit. Plus ces connaissances sont lacunaires, plus le score est augmenté, tendant dans ce sens à déclencher des actions supplémentaires. Enfin, le terme de nanopertinence (N) consiste uniquement à vérifier que le produit étudié correspond bien à la définition de NPR ou d'agrégats de NPR.

Les critères principaux W et E s'appuient sur un nombre limité de paramètres d'évaluation tels que :

- la réactivité et la stabilité des NPR ;
- leur environnement physique immédiat (air, aérosols, fluides, matrices solides, etc.) ;
- les quantités de NPR concernée (en masse) ;
- la fréquence d'utilisation ;
- leur nombre.

Au final, la grille s'apparente à un questionnaire à réponses fermées pour chacun de ces paramètres, c'est-à-dire que la réponse apportée est guidée par un jeu de réponses prédéfinis, objectivables si possible par des seuils quantitatifs et un score est alloué à chacune de ces réponses. Il est à noter qu'en cas de connaissances lacunaires pour pouvoir répondre, les auteurs recommandent de considérer le score le plus élevé.

▶ Avantages / inconvénients

Une des particularités de ce modèle réside dans l'intervention d'un score relatif à l'état des connaissances pour évaluer le niveau de risque encouru. Les auteurs proposent de majorer les scores lorsque les données demandées sont indisponibles.

Le calcul de scores à partir de scénarios dit « normaux » mais aussi à partir de scénarios « pire cas » en constitue une autre particularité intéressante.

Cet outil repose sur des bases méthodologiques solides, cela pour plusieurs raisons. Tout d'abord, la grille s'apparente à un questionnaire à réponses fermées, c'est-à-dire que la réponse apportée à chaque critère d'évaluation n'est pas subjective mais guidée par un jeu de scores dépendant de seuils quantitatifs se référant à des éléments d'information récents (publication en 2008 révisée en 2011). Ces scores s'intègrent ensuite dans un modèle dont la cohérence (pondération de ces scores, cohérence des unités, *etc.*) a été vérifiée par un expert extérieur statisticien. Enfin, la grille est accompagnée d'un document explicatif complet pour son utilisation.

Cependant, des limites à cet outil sont également constatées. Concernant l'estimation des effets potentiels des nanomatériaux, ce potentiel effecteur est calculé uniquement en fonction de deux critères :

- le niveau d'activité redox et/ou catalytique du nanomatériau ;

- la stabilité dans les milieux pertinents (conditions physiologiques et conditions environnementales pour le calcul des effets respectivement pour l'Homme et pour l'environnement).

Ce modèle repose sur un mécanisme toxicologique particulier : la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Or, les études toxicologiques ont montré que les effets associés à l'exposition aux nanomatériaux ne sont pas exclusivement associés à la formation d'ERO. Ce score, dépendant uniquement de paramètres physico-chimiques conjugués à des données de toxicocinétique (essentiellement la clairance), ne prend pas en compte les études toxicologiques et écotoxicologiques, pourtant très pertinentes qui pourraient être disponibles (information sur la pénétration de la barrière cutanée pour une exposition cutanée par exemple). Ce modèle ne permet pas non plus de différencier les particularités associées aux différentes voies d'exposition (respiratoire, orale et cutanée).

2. Outils de gestion graduée des risques (*Control Banding*)

Plusieurs outils de gestion graduée des risques (« *Control Banding* » en anglais) applicables au cas des nanomatériaux existent actuellement. La première proposition d'application pour les nanomatériaux a été proposée par Maynard *et al.*[91] . Bien que de finalités et de principe général de fonctionnement assez proches, ces différents produits présentent quelques divergences concernant leur principe détaillé de fonctionnement (types de facteurs pris en compte, approche probabiliste ou déterministe pour estimer l'exposition, etc.). Ce paragraphe se rapporte donc à ces différents outils identifiés avec un focus particulier sur celui développé par l'Anses.

▶ Finalités

Initialement développée dans le cadre de l'industrie pharmaceutique afin d'assurer la sécurité des travailleurs autour de procédés utilisant des produits pour lesquels peu d'informations étaient disponibles, la méthode de gestion graduée des risques constitue par essence une méthode alternative proposée en vue de réaliser une évaluation qualitative de risques et la mise en place de moyens de protection des salariés exposés à des produits pour lesquels les données sont lacunaires.

La finalité de cette démarche est de proposer une démarche analytique structurée visant à surpasser les incertitudes et lacunes de connaissances pour proposer les mesures opérationnelles concrètes de protection/contrôle les plus adaptées *a priori*.

Pour certains de ces outils, l'objectif affiché est également de proposer un outil relativement simple d'utilisation et d'interprétation à destination d'organismes ne disposant pas des moyens de bénéficier de l'expertise d'un hygiéniste du travail.

▶ Domaine d'application

Les multiples outils dérivés de la démarche de gestion graduée des risques s'apparentent à des outils d'aide à la prévention des risques sanitaires dans le cadre professionnel. Lorsqu'ils sont spécifiquement adaptés aux activités de recherche, de production ou de transformation de nanomatériaux manufacturés, seuls les risques sanitaires nanospécifiques sont concernés.

La définition des nanomatériaux et le type de nanomatériaux pris en compte diffèrent légèrement suivant l'outil considéré.

---

[91] Maynard AD (2007) Nanotechnology: The Next Big Thing, or Much Ado about Nothing? *Annals of Occupational Hygiene* **51**(1), 1-12.

▶ Principes de fonctionnement

La gestion graduée des risques s'apparente à une approche qualitative ou semi quantitative de l'évaluation et de la gestion du risque professionnel. Le principe général consiste à attribuer une « bande » à un produit en fonction de niveaux de danger et d'une probabilité d'exposition à ce produit au poste de travail. Dans ce processus, à chacune de ces bandes correspond une stratégie de maîtrise du risque.

Ce principe repose sur l'hypothèse qu'il est possible d'agir dans un contexte d'incertitude car, si les effets toxicologiques des nanomatériaux et/ou l'exposition réelle à ces produits peuvent être inconnus, l'éventail de stratégies de maîtrise à apporter en regard de ces niveaux de risques sont globalement équivalentes à celles pour les produits chimiques et sont donc connues.

❖ *COSHH essentials*[92]

Cette méthode, réalisée par l'organisme britannique chargé de la santé et de la sécurité au travail (*UK Health and Safety Executive*), fait partie intégrante de la boîte à outils destinée aux petites et moyennes entreprises pour les aider à remplir leurs obligations en matière de prévention des risques professionnels définies par la réglementation nationale COSHH[93].

L'outil propose cinq bandes de danger. L'attribution d'une de ces bandes à un produit ou à une substance repose sur les données d'étiquetage soit initialement, sur les phrases « R » de risque définies par la réglementation européenne d'étiquetage et, par extension, sur les phrases risques du Système global harmonisé (SGH) de classification et d'étiquetage.

Bien que non spécifiquement destiné aux nanomatériaux, une adaptation de cet outil permet cependant d'affiner l'attribution des bandes en fonctions de caractéristiques physicochimiques propres aux nanomatériaux (taille, morphologie, surface, cristallinité, réactivité, solubilité) afin d'en atténuer ou d'en augmenter le niveau de danger.

Le potentiel d'exposition est caractérisé en fonction du potentiel d'émission du type de processus considéré (potentiel d'empoussièrement, état physique, quantité, nature du processus).

En bout d'analyse, un niveau de protection parmi les quatre possibles est recommandé (bonnes pratiques d'hygiène industrielle, extraction d'air locale, processus clos mais possibilité d'ouverture, processus totalement clos).

❖ *British Standards Institution*

Le guide du BSI définit quatre groupes de type de danger pour les nanomatériaux manufacturés (par ordre décroissant du niveau de danger : fibres, CMAR[94], insoluble, soluble), intègre des informations sur les niveaux d'exposition de référence (*benchmark exposure levels*, BELs), qui sont des indications sur les niveaux de contrôle pour les nanomatériaux dans ces groupes puis, sur base d'une démarche de gestion graduée des risques, fournit des indications de maîtrise de risque (essentiellement *via* le contrôle de l'exposition).

Il est à noter que ces BELs sont principalement issus d'un processus de décision d'experts et ne constituent pas de niveaux établis sur la base de connaissances établies.

❖ *Stoffenmanager*

---

[92] www.coshh-essentials.org.uk

[93] COSHH : Control of Substances Hazardous to Health (contrôle des substances dangereuses pour la santé) http://www.hse.gov.uk/coshh/

[94] nanomatériaux dont les particules de plus grande taille sont déjà classées comme cancérigènes, mutagènes, asthmogènes ou toxiques pour la reproduction.

Cette méthode, destinée à l'évaluation et la gestion des risques par l'exposition des voies cutanées et respiratoires pour les petites et moyennes entreprises, dispose d'une application en ligne[95]. Elle combine un schéma d'attribution des bandes de danger similaire à celui du COSHH *Essentials* avec une méthode simplifiée d'attribution à une bande d'exposition, compréhensible et utilisable pour des individus non-experts. La méthode, régulièrement actualisée, propose un module spécifiquement développé pour les nanomatériaux (*Stoffenmanager* Nano 1.0) qui n'a pas encore été testé aussi extensivement que le *Stoffenmanager* original.

Le calcul de l'exposition repose sur un algorithme de l'exposition par inhalation basé sur l'approche source-récepteur comprenant divers facteurs d'entrée (les tâches, les mesures de contrôle préexistantes, la ventilation générale et les caractéristiques du produit) notés sur une échelle logarithmique. Compte tenu de l'utilisation d'un modèle de diffusion des poussières, l'outil ne convient pas aux matériaux fibreux.

D'après les résultats d'études de validation, il a été conclu que l'exposition estimée par *Stoffenmanager* est généralement correcte et suffisamment conservatrice, mais dans certains cas spécifiques l'adaptation du modèle pouvait en améliorer le résultat.

- *Control Banding NanoTool*

Ce système consiste à calculer un score de sévérité du nanomatériau (compris entre 0 et 100) à mettre au regard d'un score de probabilité d'exposition (également compris entre 0 et 100) afin de déterminer graphiquement le niveau de score de risque (voir Figure 5).

Ce modèle considère une exposition majoritairement par voie respiratoire mais prend également en compte la voie d'exposition dermale.

Probability

Severity	Extremely Unlikely (0-25)	Less Likely (26-50)	Likely (51-75)	Probable (76-100)
Very High (76-100)	RL 3	RL 3	RL 4	RL 4
High (51-75)	RL 2	RL 2	RL 3	RL 4
Medium (26-50)	RL 1	RL 1	RL 2	RL 3
Low (0-25)	RL 1	RL 1	RL 1	RL 2

RL 1: General Ventilation
RL 2: Fume hoods or local exhaust ventilation
RL 3: Containment
RL 4: Seek specialist advice

Source : http://controlbanding.net/uploads/CB_Nanotool_description_Version2_3-16-10_.pdf

Figure 5 : détermination des scores du niveau de risque (RL) en fonction du score de sévérité (en ordonnée) et du score de probabilité (en abscisse) pour Nanotool 2.0.

Le calcul du score de sévérité intègre des données toxicologiques du matériau « parent » en plus des caractéristiques physicochimiques et propriétés toxicologiques du nanomatériau. Ainsi, les données spécifiques au nanomatériau et au matériau « parent » représentent respectivement 70 % et 30 % de ce score de sévérité.

Le nombre de travailleurs exposés intervient comme facteur du calcul du score de probabilité d'exposition des travailleurs, indiquant alors que le type de risque évalué par ce modèle ne

95 http://nano.stoffenmanager.nl/

correspond pas exactement à un risque individuel (indépendant du nombre de personnes exposées).

Les facteurs pris en compte et les domaines de scores qui leurs sont associés sont rappelés dans le Tableau 8.

L'une des particularités remarquables de ce système consiste à prévoir dans le calcul l'absence de donnée disponible pour caractériser ces facteurs. Ainsi, dans un tel cas de lacune de connaissances, le score utilisé correspond à 75 % du maximum de l'intervalle de score associé à ce paramètre. Cette règle ne correspond donc pas tout à fait à un principe de précaution pour lequel le risque serait majoré (score maximum) suivant l'absence de données. La justification de ce choix est le suivant : une approche conservatrice impliquerait de traiter un risque inconnu comme équivalent à un risque élevé, aboutissant alors non pas des recommandations de mesures techniques de maîtrise des risques (tels que le confinement total du processus) mais requérant expressément un avis d'expert (RL 4). Or, les auteurs ayant anticipé que, pour bon nombre des facteurs considérés importants, l'information serait indisponible, ceux-ci ont estimé que ce choix annulerait l'intérêt de la gestion graduée des risques. Une forme de sécurité a néanmoins été prévue à ce système : lorsque l'utilisateur renseigne « donnée indisponible » pour tous les déterminants de scores, le niveau de contrôle sera d'office « processus clos » (niveau RL 3).

Tableau 8 : facteurs pris en compte pour les calculs de scores de sévérité et de probabilité d'exposition et étendue « cibles » à considérer en fonction du type de processus étudié.

Score de sévérité (0 – 100)			**Score de probabilité (0 -100)**	
Facteur		**Etendue du score**	**Facteur**	**Etendue du score**
Spécifiques au nanomatériau	Réactivité surfacique	0 - 10	Quantités manipulées**	6,25 - 25
	Morphologie de la particule	0 - 10	Pulvérulence	0 - 30
	Dimension de la particule	0 - 10	Nombre d'employés	0 - 15
	Solubilité	0 - 10	Fréquence	0 - 15
	Cancérogénicité	0 - 6	Durée	0 - 15
	Toxicité pour la reproduction	0 - 6		
	Mutagénicité	0 - 6		
	Toxicité dermale	0 - 6		
	Capacité à générer de l'asthme	0 - 6		
Matériau « parent »	Toxicité du matériau « parent » *	0 - 10		
	Cancérogénicité	0 - 4		
	Toxicité pour la reproduction	0 - 4		
	Mutagénicité	0 - 4		
	Toxicité dermale	0 - 4		
	Capacité à générer de l'asthme	0 - 4		

* : prise en compte des valeurs limites d'exposition professionnelle existante du matériau « parent »

** : en masse pour la tâche concernée

Cet outil, l'un des premiers proposé, a été évalué en situation réelle[96]. Cependant l'établissement des scores peut réclamer une expertise importante.

❖ *Outil de gestion graduée des risques de l'Anses (Anses, 2011)*[97]

L'une des ambitions affichée par cet outil est de proposer un outil de gestion graduée des risques sanitaires spécifiquement adaptés aux nanomatériaux et destiné aux organismes ne disposant pas des moyens pour réaliser des études toxicologiques approfondies nécessaires à une démarche d'évaluation des risques proprement dite. La démarche se veut simple, accessible et à forte composante opérationnelle.

L'une des particularités de cette démarche est d'écarter immédiatement les nanomatériaux répondant à la définition de fibres biopersistantes en leur attribuant la bande de danger la plus élevée.

L'attribution de la bande de danger pour les autres types de nanomatériaux repose sur les propriétés toxicologiques de la substance de référence (idéalement, le matériau « parent » ou bien un matériau dit « analogue ») caractérisés par les données d'étiquetage du règlement CLP[98] (voir Figure 6) ajustées par les facteurs suivants d'atténuation/aggravation propres au nanomatériau :

- la solubilité, afin de rendre compte de sa biopersistance ou de son comportement biocinétique (capacité à franchir les barrières biologiques) ;
- la réactivité, afin de rendre compte de la capacité potentiellement accrue du nanomatériau par rapport à la substance de référence à générer des espèces réactives (mécanisme de stress inflammatoire).

[96] Zalk DM, Paik SY, Swuste P (2009) *Evaluating the Control Banding Nanotool: a qualitative risk assessment method for controlling nanoparticle exposures*. *Journal of Nanoparticle Research* **11**(7), 1685-1704.

[97] http://www.anses.fr/fr/content/outil-de-gestion-gradu%C3%A9e-des-risques-li%C3%A9s-aux-nanomat%C3%A9riaux

[98] Le règlement CLP (*Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures*) désigne le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques et des mélanges.

	Bandes de danger				
	BD1	BD2	BD3	BD4	BD5
Classification et étiquetage	 **Attention** Irrit. yeux 2 Irrit. peau 2 Et toutes les phrases H non listées par ailleurs	 **Attention** Tox. aiguë 4  **Attention** STOT-SE 2	 **Attention** Tox. aiguë 3  **Attention** STOT-RE 2  **Danger** Corr. peau 1 Lésion ocu. 1  **Attention** Sens. peau 1 STOT-SE 3 (irritant resp.)	 **Danger** Tox. aiguë 1-2  **Danger** STOT-SE 1 STOT-RE 1 Tox. repro. 1A - 1B  **Attention** Carc. 2 Repro. 2	 **Danger** Sens. resp. 1 Carc. 1A - 1B Muta 1A - 1B  **Attention** Muta. 2

Figure 6 : bandes de danger considérées pour le matériau « parent » basé sur l'attribution des groupes de danger de l'outil e-COSSH Essentials.

Le schéma logique d'attribution des bandes de danger est reporté dans la Figure 7.

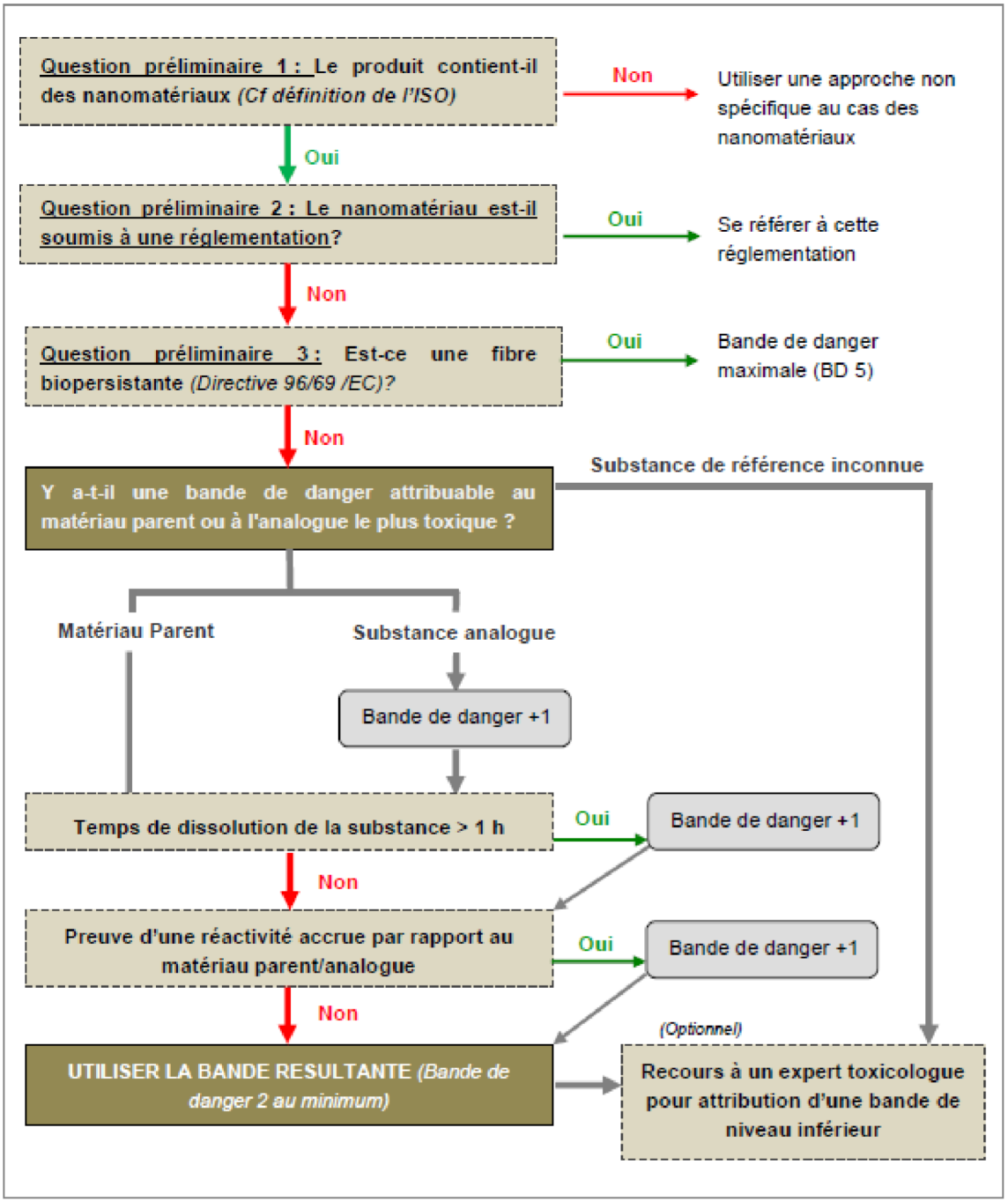


Figure 7 : schéma de fonctionnement de l'attribution d'une bande de danger au nanomatériau pour l'outil de gestion gradué des risques de l'Anses.

Le potentiel d'exposition s'apparente dans ce modèle à un potentiel d'émission et l'assignation des bandes d'exposition (voir Figure 8) tient compte :

- de la caractéristique physique du matériel et de sa matrice (potentiel d'empoussièrement, aérosol, liquide, solide) ;
- ainsi que du processus plus ou moins dispersif qu'il subit.

Forme physique	Solide	Liquide	Poudre	Aérosol
Potentiel d'émission	PE1	PE2	PE3	PE4
	Cas spécifiques d'une modification de la bande due à une tendance naturelle du matériau			
	Solide friable[9] (+2 bandes)	Liquide de forte volatilité[10] (+1 bande)	Poudre avec un potentiel d'empoussièrement modéré ou élevé[11] (+1 bande)	-
	Cas spécifiques d'une modification de la bande due à une opération du procédé			
	Poussières générées par des forces extérieures[12] (+3 bandes) Fusion (+1 bande) Dispersion dans un liquide (+1 bande)	Poudre générée par l'évaporation (+1/+2 bande(s) en fonction du potentiel d'empoussièrement de la poudre) Pulvérisation (+2 bandes) Pas d'aérosol généré au cours du procédé : (-1 bande)	Pulvérisation (+1 bande)	-

Figure 8 : attribution des bandes d'exposition pour l'outil de gestion gradué des risques de l'Anses.

Le croisement de ces bandes de danger et d'exposition aboutit à la détermination d'un niveau de contrôle parmi les cinq niveaux prédéfinis (pas de mesure spécifique, extraction locale, extraction dans un cabinet, processus clos et processus clos avec une vérification d'expert).

		Bandes de potentiel d'émission			
		PE1	PE2	PE3	PE4
Bandes de danger	BD1	NM1	NM 1	NM 2	NM 3
	BD2	NM1	NM 1	NM 2	NM 3
	BD3	NM1	NM 1	NM 3	NM 4
	BD4	NM 2	NM 2	NM 4	NM 5
	BD5	NM 5	NM 5	NM 5	NM 5

Figure 9 : matrice des classes de maîtrise à mettre en place au regard de la combinaison du niveau de danger et du potentiel d'émission pour l'outil de gestion gradué des risques de l'Anses

La faiblesse de cette méthode tient dans la difficulté à définir et à caractériser la solubilité et la réactivité d'un matériel (facteurs d'incrémentation de la bande de danger).

▶ Avantages / inconvénients

Les diverses démarches affiliées à l'approche de gestion graduée des risques tendent à palier les lacunes de connaissances, notamment toxicologiques en prenant en compte des paramètres plus aisément accessibles tels que les propriétés physicochimiques ainsi que les données disponibles sur la toxicité disponibles pour le nanomatériau en question ou des matériaux de nature et de forme physicochimiques proches (matériau parent ou analogues chimiques).

Ces outils sont attrayants car d'une part, ils présentent une démarche structurée d'apparente simplicité aboutissant à des mesures concrètes de protection/contrôle conventionnels (filtres, mesure d'isolation, etc.). D'autre part, ces démarches ont été éprouvées avec succès par l'industrie pharmaceutique pour des problématiques relativement proches de celles rencontrées pour les nanomatériaux.

Néanmoins, plusieurs inconvénients sont à évoquer. Tout d'abord, malgré l'apparente simplicité de ces méthodes, le manque d'informations disponibles entraîne fréquemment un besoin de jugement d'expert.

Concernant l'efficacité de ces méthodes, l'approche de gestion graduée des risques se heurte à des inconnues actuellement irréductibles telles la toxicité propre d'un type donné de nanomatériaux (nouveaux effets sur la santé, nouvelles pathologies, etc.). Quelle que soit la méthode développée, il est toujours évident pour leurs concepteurs respectifs que ces outils ne peuvent pas être utilisés pour démontrer que les risques sont valablement maîtrisés. Ceux-ci doivent être appréhendés en qualité de stratégie à utiliser comme mesure intérimaire, permettant de proposer une sélection initiale de mesures de contrôle en attendant de plus amples informations sur l'exposition, la toxicité et les risques. Il n'existe en effet à ce jour aucun outil théorique ou empirique permettant d'estimer scientifiquement la toxicité d'un type de nanomatériaux à partir des seules données physicochimiques et des propriétés toxicologiques du matériau parent. La prédiction de la toxicité des nanomatériaux à partir de la prise en compte de ces différents facteurs ne peut être garantie à l'heure actuelle.

Enfin, cette démarche de gestion graduée des risques s'inscrivant pleinement dans un contexte de prévention des risques professionnels, peu de distinctions sont apportées pour différencier les différentes voies d'exposition. Dans la plupart des cas, seule la voie respiratoire est considérée, la voie orale n'étant jamais prise en compte. Si l'exposition par ingestion s'avère en effet peu pertinente dans un tel contexte professionnel, sa prise en compte est nécessaire dans le cadre de la méthode d'évaluation visée par les travaux du groupe de travail.

3. NanoRiskCat

▶ Finalités

NanoRiskCat (NRC) est un outil élaboré par la *Danish Environmental Protection Agency* et destiné aux industriels utilisant des nano-produits ou intégrant des nanomatériaux manufacturés aux produits qu'ils mettent sur le marché, aux instances de régulation et au public. L'objectif de cette démarche méthodologique est d'arriver à évaluer, hiérarchiser et communiquer sur les potentiels d'exposition et d'effets de nanoproduits, la finalité étant d'aider ces divers acteurs à prendre des décisions relatives aux problématiques de sécurité sanitaire et environnementale des nano-produits.

La méthode se veut par conséquent d'approche simple (arbre décisionnel) et d'expression très simple des résultats (logos associés à des couleurs) en vue d'une utilisation en qualité d'outil de communication vers un public non spécialiste.

Concernant son application, ce système d'évaluation / communication est actuellement utilisé par la base de données danoise de nano-produits[99].

▶ Domaine d'application

Les objets visés pour être évalués par cette méthode correspondent à des produits contenant des nanomatériaux au sens de la définition donnée par l'ISO.

Pour chaque produit, trois cibles sont retenues pour l'exposition due à son utilisation (utilisateur professionnel, consommateur et environnement) et deux cibles pour les effets (homme et environnement). La catégorisation du produit se fait pour chaque cible d'exposition et d'effet.

Ainsi, bien que l'exposition de l'utilisateur professionnel du nano-produit soit prise en compte et clairement distinguée de celle du consommateur, il faut noter que les risques liés à sa production sont exclus du champ de l'évaluation. Cette méthode est donc résolument tournée vers l'évaluation de risques liés à l'usage du produit.

▶ Principes de fonctionnement

Chaque évaluation de risques appliquée à un produit contenant des nanomatériaux s'effectue sur la base de cinq critères dont trois relatifs aux potentiels d'exposition/dispersion (pour l'utilisateur professionnel, pour le consommateur et pour l'environnement) à ces nanomatériaux et deux relatifs à leurs effets sanitaires et environnementaux.

Pour chacun de ces cinq critères, l'analyse s'effectue en suivant une trame précise et le résultat s'exprime à l'aide d'une pastille colorée suivant un code couleur intuitif, représentatif des quatre niveaux possibles :

- Rouge : forte indication d'exposition ou d'effets ;
- Jaune : moyenne indication d'exposition ou d'effets ;
- Vert : faible indication d'exposition ;
- Gris : données disponibles insuffisantes pour l'évaluation.

Cette codification couleur est ensuite complétée par une phrase pour les indications d'effets. Deux tableaux rassemblant dix-neuf phrases standards (pour les indications « effet sur la santé humaine ») et douze phrases (pour les indications « effet sur l'environnement ») sont proposés. Ces phrases expliquent le choix de la couleur.

Au final, le résultat s'exprime dans un format détaillé et également sous une forme synthétique telle qu'exposée dans la Figure 10.

[99] The Nanodatabase : http://nano.taenk.dk/

Indications relatives à l'exposition/dispersion			Indications relatives aux effets	
Utilisateur professionnel	Consommateur	Environnement	Santé humaine	Environnement
●	●	●	●	●
			*< phrase explicative * >*	*< phrase explicative** >*

* : se réfère à la liste des phrases prédéfinies dans NanoRiskCat pouvant aider l'utilisateur à détailler les éléments justificateur sur lesquels repose le niveau de danger estimé pour la santé humaine et représenté par la couleur de la pastille.

** : se réfère à la liste des phrases prédéfinies dans NanoRiskCat pouvant aider l'utilisateur à détailler les éléments justificateur sur lesquels repose le niveau de danger estimé pour l'environnement et représenté par la couleur de la pastille.

Figure 10 : expression simplifiée des résultats pour NanoRiskCat.

L'une des grandes particularités de cette méthode d'évaluation est d'exprimer les résultats de l'analyse sous la forme d'estimations de niveaux d'exposition et de danger pour différentes cibles. L'interprétation de ces éléments en termes de risques est laissée à l'appréciation du lecteur. Ce choix se justifie par, d'une part, l'utilité de ces informations pour les problématiques de gestion du risque et, d'autre part, afin d'éviter d'introduire une part de subjectivité à l'analyse. En effet, la définition systématique de niveaux de risques en fonction du croisement des niveaux de danger et d'exposition/dispersion repose essentiellement sur des choix d'experts peu aisés à justifier.

Pour aboutir à ces résultats d'analyse, la méthode est appliquée en étapes successives et associée à une trame permettant de catégoriser les différents items (exposition et effet).

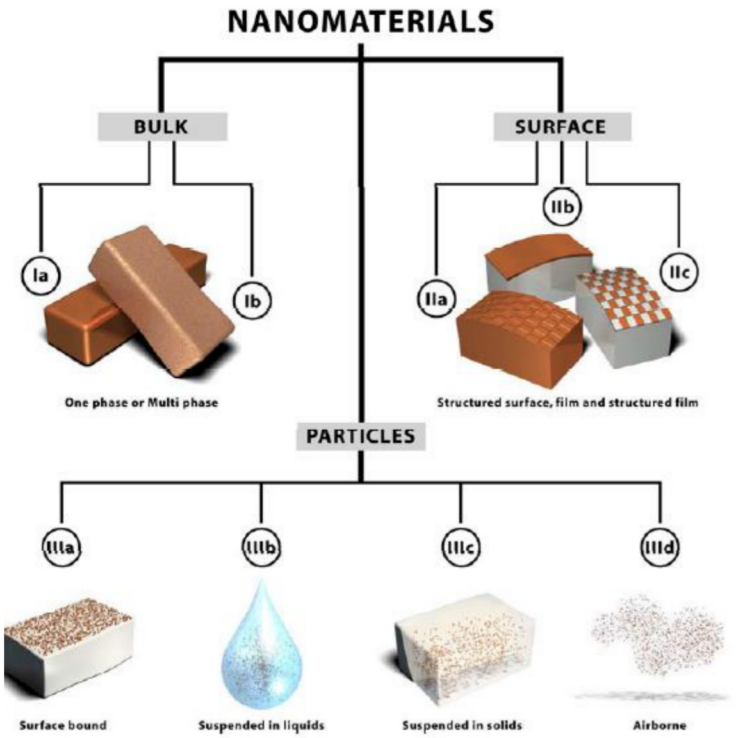
1) Description du produit :

La description du nanomatériau et du produit le contenant constitue la première étape. Des informations relatives au paramètres physico-chimiques du nanomatériau considéré sont recueillies (source, production, procédé, apparence, composition chimique, forme physique, échelle, pureté, tailles des nano-objets, solubilité dans l'eau, état d'agglomération, d'agrégation, numéro CAS) et les étapes du cycle de vie du matériel est décrit suivant le cadre décrit par le *Nanorisk Framework*.

2) Évaluation du niveau d'exposition

Lorsque les données d'exposition spécifiques sont disponibles, celles-ci sont utilisées. Lorsque ces informations ne sont pas connues, l'appréciation du niveau d'exposition s'effectue en fonction de la disponibilité du nanomatériau dans l'article (voir Figure 11) et des descripteurs de catégories de REACh[100] (PROC : catégorie de procédé, PC : catégorie du produit, FC : fonctions techniques, AC : catégorie d'émissions de l'article et ERC : catégorie d'émission environnementale).

[100] *Guidance on information requirement and chemical safety assessment, appendix R12*



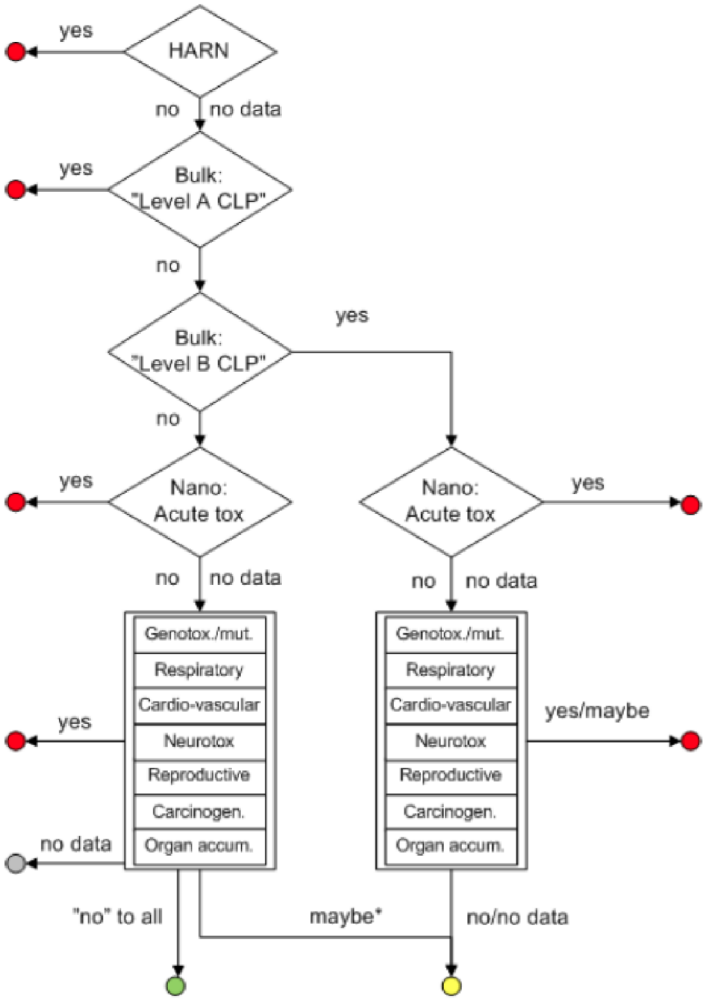
Source : Hansen 2007[101]

Figure 11 : catégorisation de la matrice du produit pour NanoRiskCat.

[101] Hansen SF, Michelson ES, Kamper A, Borling P, Stuer-Lauridsen F, Baun A (2008) Categorization framework to aid exposure assessment of nanomaterials in consumer products. *Ecotoxicology* **17**(5), 438-447

3) Évaluation du potentiel de danger pour la santé humaine

L'évaluation du potentiel de danger pour l'Homme s'effectue à l'aide d'un arbre décisionnel relativement simple (Figure 12).



Source : Hansen 2010[102]

Figure 12 : arbre décisionnel de NanoRiskCat de détermination du potentiel de danger pour l'Homme.

Suivant cette logique, un potentiel de danger maximum (pastille rouge) est assigné d'emblée aux nanomatériaux type fibreux (pour lesquels le rapport longueur / diamètre est supérieur à 10[103]).

Les connaissances relatives à la toxicité du matériau « parent » du nanomatériau sont ensuite prises en compte *via* les données d'étiquetage. Reposant sur l'hypothèse réaliste que le niveau de danger d'un nanomatériau est *a minima* aussi élevé que celui de son matériau « parent », le niveau de danger du nanomatériau est maximisé lorsque ces données d'étiquetage correspondent à des effets toxicologiques considérés comme forts (classe A). Si la catégorisation CLP d'étiquetage appliquée au matériau non nanométrique indique uniquement des effets dits modérés (classe B), le potentiel de danger du nanomatériau est incrémenté.

---

[102] Hansen SF, Baun A, Alstrup-Jensen K (2011) NanoRiskCat–a conceptual decision support tool for nanomaterials. Danish Ministry of the Environment

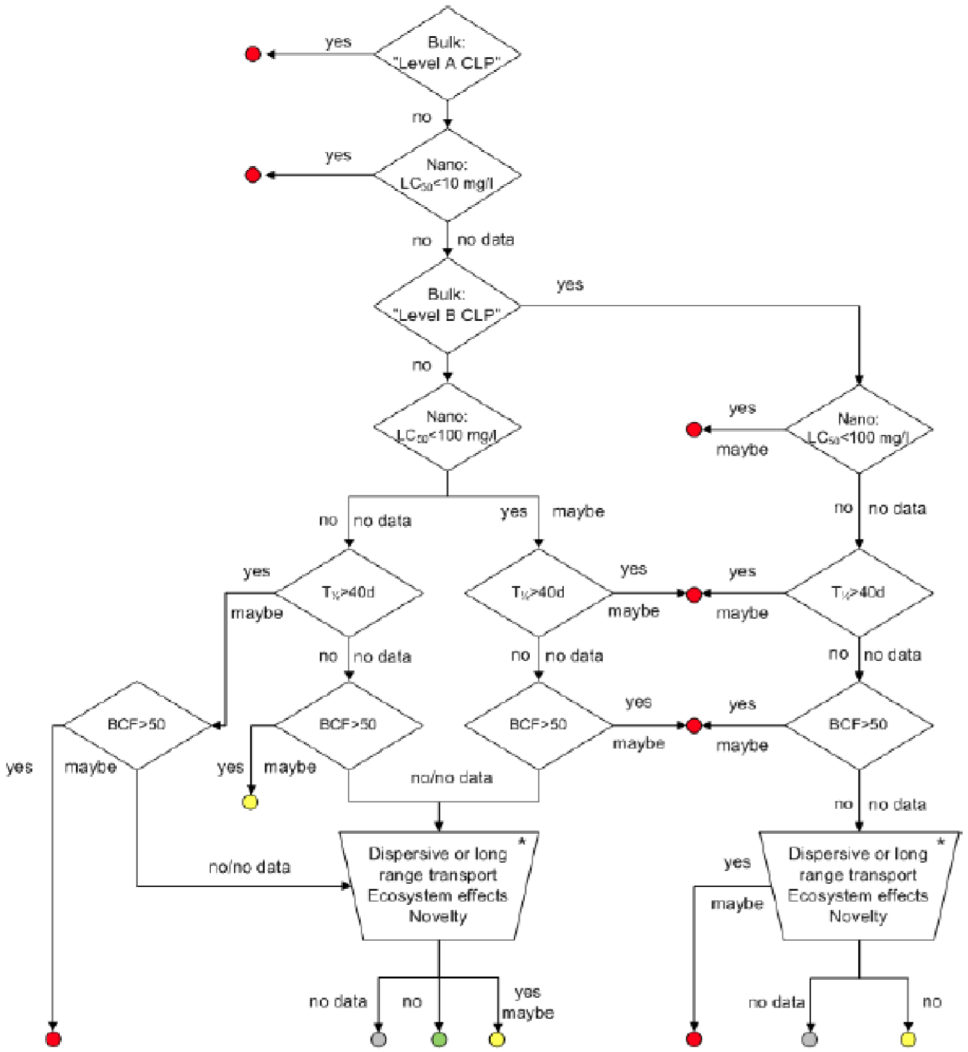
[103] HARN : High Aspect Ratio Nanoparticles

La suite de l'évaluation repose sur les données toxicologiques spécifiques au nanomatériau pour plusieurs types d'effets (toxicité aiguë, mutagénicité – génotoxicité, effets cardiovasculaires, effets respiratoires, effets neurotoxiques, effets sur la reproduction, effets cancérogènes) et sur la bioaccumulation. Dès qu'un effet pertinent est constaté, ce schéma aboutit à considérer le niveau de danger le plus élevé. L'absence ou l'existence d'incertitudes relatives à ces données sont prévues dans ce schéma décisionnel.

4) Evaluation du potentiel de danger pour l'environnement

L'évaluation du potentiel de danger du nanomatériau pour l'environnement se réalise également en suivant un arbre décisionnel (voir Figure 13) prenant en compte les données d'étiquetage CLP du matériau « parent », des données écotoxicologiques spécifiques au nanomatériau associées à des valeurs limites issues de REACh.

L'une des caractéristiques de cette méthode est d'intégrer d'autres types de données en bout de chaîne. Ainsi, si le nanomatériau possède un fort potentiel de dispersion dans les compartiments environnementaux ou s'il n'est pas déjà présent dans l'environnement (nouveau matériau), ce potentiel de danger est incrémenté dans une logique de précaution.



Source : Hansen 2010[104]

Figure 13 : arbre décisionnel de NanoRiskCat de détermination du potentiel de danger pour l'environnement.

▶ Avantages / inconvénients

Cette méthode comporte plusieurs points majeurs d'intérêt. Tout d'abord, dans ses finalités, elle se rapproche de celles des travaux d'expertise contenus dans ce rapport puisque s'appliquant spécifiquement à des produits finis intégrant des nanomatériaux manufacturés. Ainsi, son application devrait permettre de comparer des nano-produits entre eux.

La logique d'utilisation, reposant sur une démarche très structurée et visuelle, est suffisamment simple pour se mettre à la portée de non-spécialistes de l'évaluation des risques, bien que, dans son utilisation pratique, les réponses à apporter à chacune des étapes réclament toujours, dans la plupart des cas le recours à des compétences fortes d'expertise.

[104] Hansen SF, Baun A, Alstrup-Jensen K (2011) *NanoRiskCat–a conceptual decision support tool for nanomaterials. Danish Ministry of the Environment.*

Dans leurs formes d'expression, les résultats s'expriment au final de manière très visuelle et facilitent leur communication. Plus encore, les schémas logiques proposés permettent de disposer d'explicatifs visuels traçant le raisonnement à la source de ces résultats.

Enfin, la méthode d'évaluation a été construite de manière à pouvoir être utilisée même lorsque des données sont manquantes. La traçabilité des résultats permet de distinguer les points d'incertitude.

Néanmoins, dans le détail, plusieurs limites et inconvénients ont également été identifiés. Concernant les méthodes de détermination des niveaux d'exposition et de dispersion environnementale, celles-ci consistent en de simples évaluations génériques qui n'intègrent que très peu les spécificités d'utilisation du produit. L'utilisation de descripteurs de REACh est intéressante, mais pose également la problématique de la pertinence de ces classifications pour les nano-produits dans le cadre des risques nanospécifiques. Autre inconvénient, la charge de la source (expression de la quantité de nanomatériaux manufacturés dans le produit) n'intervient pas dans ces évaluations malgré la pertinence de ce paramètre.

Concernant la méthode d'évaluation des potentiels de danger pour la santé et pour l'environnement, aucune distinction n'est apportée pour distinguer les différentes voies d'exposition et les différents compartiments environnementaux. Les schémas d'évaluation proposés reposent essentiellement sur les données les plus fiables, soit celles toxicologiques ou écotoxicologiques, mais ne permettent pas de recourir à d'autres types d'informations, telles que les propriétés pertinentes pour l'évaluation du danger (réactivité physicochimique par exemple), lorsque ces premières sont indisponibles. De plus, beaucoup de seuils (éco)toxicologiques sont exprimés à l'aide d'unités classiques ($mg.kg^{-1}$ par exemple) dont la pertinence pour les nanomatériaux reste toujours discutée.

Cette méthode produit au final des données relatives à des niveaux d'exposition et de danger, données en amont de l'expression d'un niveau de risque très utiles à la gestion des risques. Le niveau de risque estimé revêt également un intérêt dans le cadre de la gestion du risque. Or, c'est à l'utilisateur d'interpréter sur cette base le niveau de risque.

Enfin, concernant le fonctionnement effectif de cette méthode, celle-ci n'a pas encore fait l'objet de validations suffisantes et s'agissant d'une méthode récente, les retours d'expérience ne sont pas encore documentés.

4. *A prudent approach to nanotech environmental, health, and safety risks* (Lux Research, 2005)

▶ Finalités

Le cabinet de consultants *Lux Research* a élaboré un outil « clé en main » simple et rapide permettant l'évaluation qualitative du risque nano-spécifique d'un produit fini sur l'ensemble de son cycle de vie[105].

▶ Domaine d'application

Cette méthode vise à estimer un niveau de risque nanospécifique pour la santé estimé au final pour l'ensemble du cycle de vie d'un produit contenant des nanoparticules manufacturées. Les résultats expriment également le potentiel de danger intrinsèque estimé de la nanoparticule manufacturée ainsi que les potentiels d'exposition estimés pour trois phases du cycle de vie (production / utilisation / fin de vie).

[105] LuxResearch (2005) A prudent approach to nanotech environmental, health, and safety risks New York.

▶ Principes de fonctionnement

Reprenant le cadre standard des évaluations de risques sanitaires, le niveau de risque d'un produit est défini à partir du niveau de danger intrinsèque du nanomatériau et du niveau d'exposition/dispersion durant le cycle de vie du produit fini.

Dans le détail, le niveau de danger, caractérisé par une échelle à trois degrés (faible, moyen et élevé) se rapporte directement au type ou famille de nanomatériau employé (fullerènes, dioxyde de titane, oxydes de zinc, etc.). La classification de ce niveau est prédéterminée suivant plusieurs critères déclarés par les auteurs.

De manière identique, la cotation du niveau d'exposition, toujours dans un référentiel à trois échelons (faible, moyen et élevé), est prédéfinie en fonction de la catégorie de produit, en distinguant des étapes du cycle de vie de ce produit (production / utilisation / fin de vie). Un certain nombre de critères est précisé pour estimer ces niveaux d'exposition.

Le niveau de risque nano-spécifique du produit, toujours défini en trois niveaux (faible, moyen et élevé), provient de la combinaison des niveaux de danger et des niveaux d'exposition estimés dans les étapes précédentes. Le résultat, sous forme de tableau croisant le type de nanomatériau avec le type d'application et intégrant un code couleur intuitif, aboutit à une présentation schématique des risques.

▶ Avantages / inconvénients

L'aspect synthétique de l'expression de ces résultats leur présentation particulièrement adaptée à la lecture comparative des risques en fonction des produits. Bien que d'utilisation relativement simple, ce modèle d'évaluation comporte néanmoins plusieurs lacunes méthodologiques majeures.

Tout d'abord, on regrettera la considération d'un potentiel de danger unique pour tout le cycle de vie. En effet, les nanomatériaux injectés dans la matrice d'un produit peuvent évoluer durant la vie de ce produit. Les nanomatériaux émis (dispersés dans l'environnement et auxquels est exposée la population), et donc leur toxicité, peuvent alors différer de celle des nanomatériaux initiaux. Par conséquent, une évaluation de la toxicité devrait être idéalement réalisée pour chacune des étapes du cycle de vie. S'ajoute à cela que la toxicité d'un nanomatériau peut dépendre de nombreux facteurs dépendants ou non du type même de nanomatériau. Or, dans ce modèle, le potentiel de danger est fixé pour un ensemble, ou famille, de nanomatériaux.

Dans la continuité de ce raisonnement, plusieurs interrogations subsistent quant à ces cotations prédéfinies par les auteurs. D'une part, les critères listés pour ces évaluations sont très généraux et ne semblent pas exhaustifs (leur pertinence et leurs poids ne sont pas expliqués dans le document fourni). D'autre part, les méthodes permettant d'aboutir à ces cotations (danger et exposition) à partir des critères évoqués ne sont pas explicitées. De même, le procédé d'évaluation du risque global en fonction des cotations proposées n'est pas décrit. Ces différents points interdisent l'actualisation des paramètres de cotation avec l'avancée des connaissances scientifiques (ce document a été publié en 2005) et l'extension des catégories employées (nanomatériaux et types d'applications) pour adapter l'outil en tant que tel à notre problématique.

D'autres questions méthodologiques se posent, notamment concernant la nature exacte du type de risque estimé puisque suivant la phase du cycle de vie concernée les populations cibles ne sont pas les mêmes : les notions de risques pour les travailleurs, pour les consommateurs et pour la population générale ne sont pas différentiées.

5. Analyse décisionnelle multicritères (MCDA)

▶ Finalités

« L'Analyse Multicritère est une science technique vouée à l'éclaircissement de la compréhension d'un problème de décision et à sa résolution. Elle vise à expliciter une famille cohérente de critères

pour permettre de concevoir, justifier et transformer les préférences au sein d'un processus de décision. »[106] (N. Lehoux, P. Vallée, 2004).

De manière générale l'analyse multicritère doit permettre d'évaluer différentes options lorsque aucune n'est parfaite et doit permettre de concilier différents types d'informations (des données techniques/technologiques, de design, environnementales, économiques, sociales, des données concernant les risques émergents pour lesquelles les incertitudes sont fortes). L'analyse multicritère combine toutes ces entrées à des données de coût/bénéfices). Linkov *et al.* montrent que l'Analyse Multicritère peut aider à la gestion du risque lié aux nanomatériaux en développant et en identifiant au mieux les matériaux et les méthodes de production malgré les forts degrés d'incertitudes[107].

▶ Domaine d'application

Les domaines d'application sont multiples : choix d'un site d'aménagement, d'un projet environnemental, de l'utilisation d'une technologie. Dans le cas des nanotechnologies la MCDA portera essentiellement sur la technologie ou les nanomatériaux utilisables.

▶ Principes de fonctionnement

Le principe de fonctionnement a été schématisé par I. Linkov *et al.*[107] (voir Figure 14). La démarche à suivre peut être résumée en 5 étapes :

- identifier l'objectif global de la démarche et le type de décision
- dresser la liste des solutions possibles ou envisageables
- dresser la liste des critères à prendre en considération
- juger chacune des solutions aux yeux de chacun des critères
- agréger ces jugements pour désigner la solution qui obtient les meilleures évaluations

Plusieurs méthodes permettent d'agréger les jugements où les évaluations par rapport à chacun des critères :

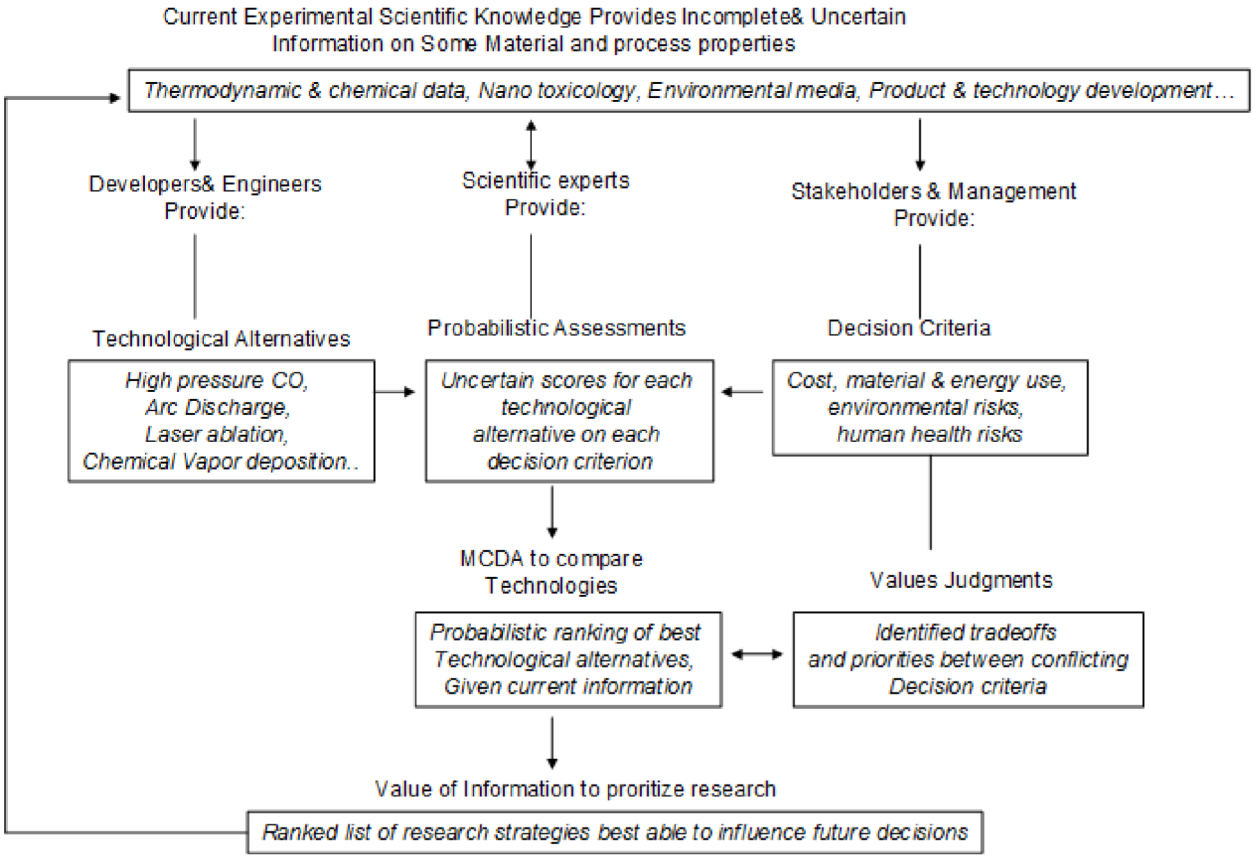
1) les méthodes d'agrégation complète (top-down approach) où on cherche à agréger les n critères afin de les réduire en un critère unique. On suppose les jugements transitifs ex : a>b, b>c alors a>c. Parmi ces méthodes on peut citer WSM (*Weight Sum Method*), WPM (*Weight Product Method*), AHP (*Analytical Hierarchy Process*), MAUT (*Multi Attribute Utility Theory*)
2) les méthodes d'agrégation partielle (bottom-up approach) où on cherche à comparer des actions potentielles ou des classements les uns aux autres et à établir entre ces éléments des relations de surclassement. On peut citer ELECTRE qui est une famille de méthodes dites de surclassement et basées sur la comparaison d'actions
3) les méthodes d'agrégation locale où on cherche une solution de départ et dans un second temps on procède à une recherche itérative pour trouver une meilleure solution. A titre d'exemple la Méthode des cônes d'amélioration ou encore celle de GOAL *Programming*.

---

[106] Lehoux N, Vallée P (2004) Analyse multicritères. In. ' (Ecole Polytechnique de Montréal: Montréal)

, Minsitère de l'économie et des f. Analyse multicritères - Le Forum de la Performance. En ligne: http://www.performance-publique.budget.gouv.fr/la-performance-de-laction-publique/le-controle-de-gestion/approfondir/centre-de-ressources/qualite-et-controle-de-gestion/analyse-multicriteres.html

[107] Linkov I, Bates ME, Trump BD, Seager TP, Chappell MA, Keisler JM (2013) For nanotechnology decisions, use decision analysis. *Nano Today* **8**(1), 5-10.



Source : Linkov *et al.* 2013

Figure 14 : positionnement d'une démarche d'analyse multicritères au sein d'un processus de décision.

- **Avantages / inconvénients**

L'utilisation de cet outil d'aide à la décision apporte de la transparence, de la réplicabilité et une rigueur quantitative. De plus cette méthode permet d'explorer et d'analyser les interactions et imbrications d'un très grand nombre de paramètres issus de secteurs différents.

L'inconvénient réside dans le fait que la méthode ne tient pas compte des incertitudes possibles sur chacun des paramètres. Il faut donc adjoindre à la MCDA, l'analyse Monte-Carlo pour évaluer les distributions des meilleurs degrés de dominance de chaque alternative.

En résumé la MCDA paraît être difficile à mettre en œuvre dans une évaluation des risques sanitaires liés aux nanoproduits.

6. *Green Screen*^{TM} v1.2

Cette méthode de comparaison des dangers des substances chimiques a été développée par l'ONG américaine *Clean Production Action*[108] sur la base scientifique des conclusions issues du

[108] http://www.cleanproduction.org/

programme de l'US-EPA « *Design for environment* »[109] (notamment à partir du rapport « *Furniture Flame Retardancy Partnership* »[110]).

Libre d'utilisation, l'ONG NRDC (*Natural Ressources Defense Council*) a chargé un bureau d'études indépendant d'adapter et d'appliquer cette méthode pour comparer les analyses de 2 types de nanomatériaux argent (argent métallique et composite silice-argent) avec la substance argent sous sa forme ionique. Les résultats de cette étude sont disponibles sur le site de la NRDC[111].

Bien que ne s'apparentant donc pas à une démarche d'analyse de risque d'application spécifique aux nanomatériaux mais plutôt à une méthode comparative de danger de substances chimiques classiques, ces travaux ont tout de même été analysée par le groupe de travail en raison, d'une part, des débats consécutifs à son application aux nanomatériaux[112] et, d'autre part, de l'intérêt méthodologique que revêtent certaines parties de ces travaux.

- **Finalités**

Cette démarche méthodologique propose d'évaluer de manière transparente les dangers intrinsèques associés à des substances chimiques pour un large panel d'effets puis de fournir une interprétation de ces informations utiles aux industriels et gestionnaires des risques en classant ces substances suivant quatre classes de danger auxquelles sont associées des recommandations d'usages.

Conçu de manière afin de pouvoir exprimer les résultats de l'analyse de dangers d'une manière très synthétique par substance, cette méthode est destinée à la comparaison de plusieurs substances chimiques pour un usage donnée afin de hiérarchiser les alternatives les plus adéquates sur la base de leurs dangers (application à la recherche d'une substance de substitution ou à la conception de produits « *safe by design* » par exemple).

Dans une logique de simplicité et de transparence, la démarche se veut compréhensible et d'utilisation à la portée du public. Le recours aux seules données de classification officielles publiées par des agences sanitaires et/ou d'étiquetage existantes pour la substance étudiée permet de ne pas requérir de compétences particulières d'expertise.

- **Domaine d'application**

Cette méthode s'applique aux substances chimiques classiques et, par extension, aux nanomatériaux.

Les types de dangers abordés se rapportent aux dangers pour l'Homme (effets sanitaires et dangers physiques) ainsi qu'aux dangers pour l'environnement (écotoxicité et éléments relatifs au devenir de la substance dans l'environnement).

- **Principes de fonctionnement**

La méthode se déroule en trois étapes successives.

1) Evaluation et classification des dangers

La première de ces étapes consiste à établir les niveaux de danger pour chacun des dix-huit effets à considérer (voir Tableau 9) parmi les cinq niveaux proposés (très fort, fort, modéré, faible ou inconnu). Cette classification est intégralement guidée par un tableau répertoriant les sources

---

109 http://www.epa.gov/dfe/index.htm

110 http://www.epa.gov/dfe/pubs/flameret/ffr-alt.htm

111 http://docs.nrdc.org/health/files/hea_13061001b.pdf

112 http://switchboard.nrdc.org/blogs/jsass/greenscreen_hazard_assessment.html

d'information à consulter[113] et déterminant les classes de danger en fonction des informations récoltées[114].

Tableau 9 : catégories d'effets analysés par substance chimique dans le cadre de la méthode *Green Screen™*.

Ecotoxicité et devenir dans l'environnement	Toxicité humaine (groupe I)	Toxicité humaine (groupe II)	Dangers physiques
• Ecotoxicité aquatique aiguë • Ecotoxicité aquatique chronique • Autres études d'écotoxicité (si disponibles) • Persistance • Bioaccumulation	• Cancérogénicité • Mutagénicité et génotoxicité • Toxicité pour la reproduction • Toxicité pour le développement • Activité endocrinienne	• Toxicité aiguë • Toxicité systémique et effets sur les organes • Neurotoxicité • Sensibilisation cutanée • Sensibilisation respiratoire • Irritation cutanée • Irritation oculaire	• Réactivité • Inflammabilité

Source : http://www.cleanproduction.org/Greenscreen.v1-2.php

Ces informations sont ensuite résumées en une ligne par substance comme présenté dans la Figure 15 suivante :

Chemical Name	Group I Human					Group II Human							Ecotox		Fate		Physical	
	C	M	R	D	E	AT	ST	N	SnS	SnR	IrS	IrE	AA	CA	P	B	Rx	F
Chemical 1	M	*L*	L	M	*M*	L	L	*M*	*L*	DG	L	H	L	*L*	vH	M	*L*	L
Chemical 2	*L*	L	M	M	H	L	H	M	L	L	M	*M*	H	H	vH	vH	*L*	L
Chemical 3	L	L	M	*H*	DG	L	H	DG	L	DG	*L*	L	*L*	DG	*M*	*M*	*L*	M

Source : http://docs.nrdc.org/health/files/hea_13061001a.pdf

Figure 15 : exemple de représentation de classification et de comparaison des dangers de substance chimique pour *Green Screen™*.

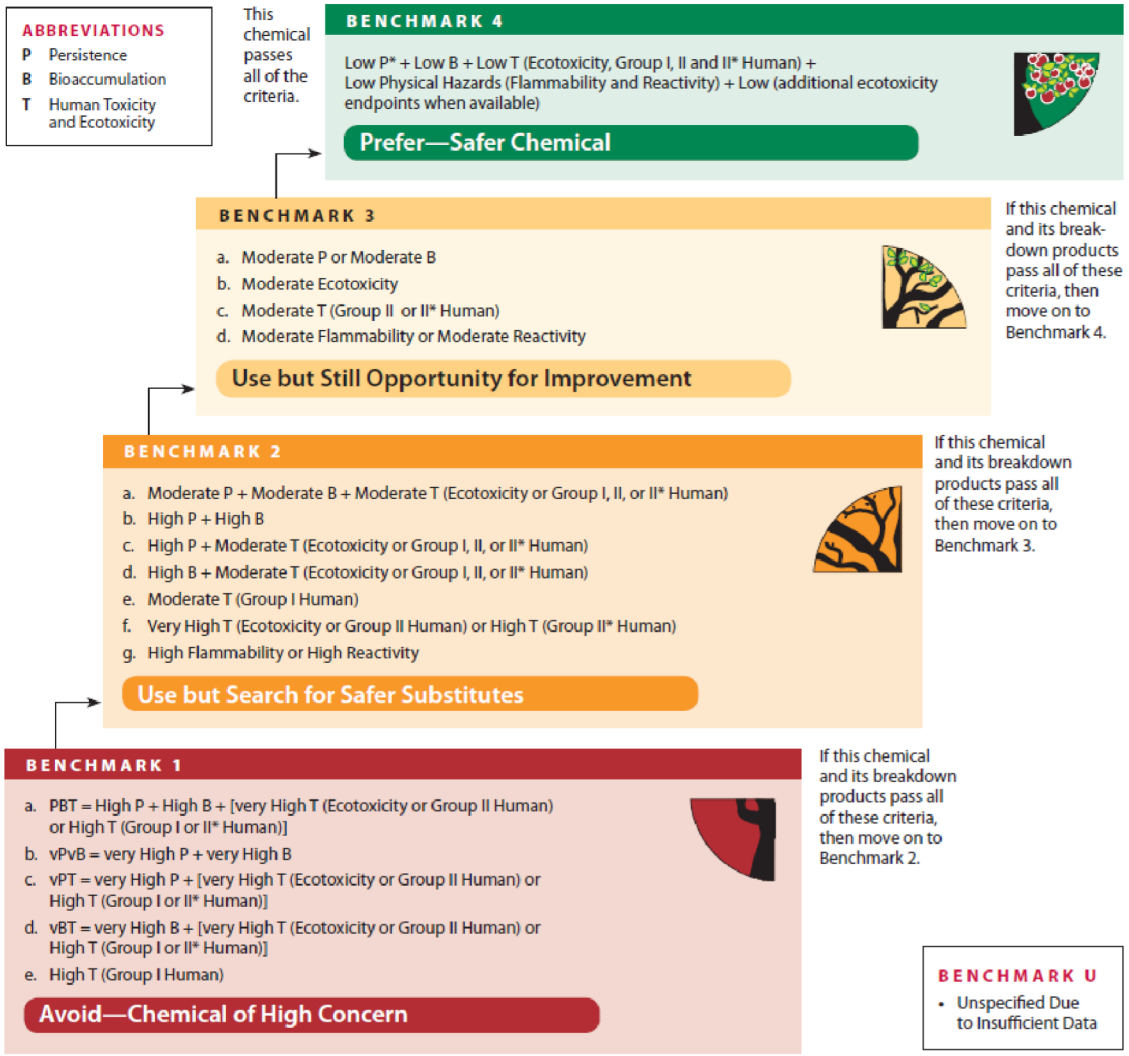
Dans le cadre de l'application de cette méthode aux nanomatériaux, des ajustements doivent être apportés notamment en vue de s'assurer de faire reposer l'évaluation sur l'utilisation de données spécifiques au nanomatériau étudié issues d'études de référence pour lesquelles le nanomatériau est suffisamment caractérisé. Sur ce dernier point, les paramètres physicochimiques caractérisés évoqués comme critères de recevabilité de l'étude (Card et Magnusson, 2010) se rapprochent de ceux déterminés par l'ISO pour l'évaluation des risques (ISO 2008).

2) « *Benchmark* » ou assignation de la classe de danger de la substance

L'utilisateur est ensuite invité à assigner une des quatre classes de danger à la substance en fonction des niveaux de dangers obtenus pour chacun des effets considérés dans l'étape précédente. À chacune de ces classes est associée une recommandation très générale de gestion. La démarche prévoit également de ne pas attribuer de classe de danger lorsque trop de données sont indisponibles. Les critères permettant de déterminer la classe de danger sont explicités dans la Figure 16.

[113] http://www.cleanproduction.org/library/greenScreenv1-2/GreenScreen_1-2_InfoSources.pdf

[114] http://www.cleanproduction.org/library/GreenScreen_v1_2-2e_CriteriaDetailed_2012_10_10w_all_Lists_vf.pdf



Source : http://docs.nrdc.org/health/files/hea_13061001a.pdf

Figure 16 : recommandations de gestion en fonction des catégories de dangers dans le cadre de *Green Screen*™.

3) Caractérisation des résultats et prise de décisions

Cette dernière étape consiste à traiter et analyser les données produites en fonction du but spécifique recherché par l'étude afin d'éclairer les choix de gestion. Quelques pistes sont proposées parmi lesquelles le regroupement des diverses substances analysées par classes de danger dans un tableau d'analyse des effets (voir Figure 15) ou encore l'identification des lacunes de connaissances existantes.

- **Avantages / inconvénients**

Les finalités visées par cette méthode divergent sensiblement de celles visées par les travaux du présent rapport : il s'agit pour *Green Screen* de comparer les dangers de substances destinées à un même usage, dans le but de déterminer la meilleure solution possible sur le plan sanitaire, et non de permettre de comparer des niveaux de risques liés à des utilisations de produits possiblement différents. Les auteurs justifient cette focalisation sur le danger par les arguments suivants :

- de manière générale, la réduction du risque *via* celle du niveau de danger constitue une stratégie plus efficace que celle reposant sur la diminution des expositions ;
- pour les problématiques sanitaires relatives aux utilisateurs finaux de matériaux (consommateurs, utilisateurs professionnels), la réduction des expositions ne figure pas tout le temps comme un levier d'action possible dans la pratique ;
- dans le cadre d'une analyse cherchant à comparer des substances pour une application donnée et un même type de produit, il est souvent constaté que les potentiels d'exposition sont équivalents ;
- enfin, aborder les problématiques sanitaires sous l'angle de la comparaison des niveaux de danger engage l'utilisateur dans un processus d'amélioration continue (vers la recherche de substances moins dangereuses). *A contrario*, la même problématique sous le prisme de l'évaluation de risque pourrait amener l'utilisateur à chercher une solution plus binaire (niveau de risque acceptable / non acceptable).

La détermination des effets à considérer constitue une proposition très pertinente. Néanmoins, le type d'information recherché (données déjà expertisées et publiées par des agences sanitaires) ne parait pas suffisant pour la problématique des nanomatériaux. En effet, un mécanisme d'évaluation basé sur ces seul niveau d'information n'intègre pas les indices faibles mais possiblement existants dans la littérature (études *in vitro* ou combinaison de paramètres physicochimiques identifiés comme probablement dangereux par exemple). Le traitement de ces informations, plus fines, requièrent certes certainement un regain de compétences de la part de l'utilisateur mais s'avèrent particulièrement pertinentes. Peu de données répondant aux critères de qualité idéalement requis s'avèrent actuellement disponibles parmi les déjà très nombreuses souhaitées. Il parait peu probable de disposer à moyens termes de ces données pour chaque effet et de manière spécifique pour chaque nanomatériau existant. Il parait encore moins probable de générer rapidement celles nécessaires aux nanomatériaux à venir. Dans un tel contexte s'appliquant à des matériaux dont l'utilisation est en pleine expansion, il convient donc d'être attentif aux signaux d'ordre sanitaires, de chercher à les interpréter et d'éclairer les décisions de gestion au plus tôt cela sans attendre des niveaux de preuves plus élevés dans un objectif d'anticipation de survenue possible de risques.

Enfin, la considération d'un niveau de danger unique sans considération des possibles modifications apportées au nanomatériau au cours du cycle de vie est identifiée comme une autre limitation de cette méthode.

7. *Nanorisk Framework* (DuPont 2007)

▶ Finalités

Destiné aux gestionnaires de risques qui souhaitent fonder leurs décisions sur la base de l'évaluation des risques, ce document édité par la société Dupont ne propose pas exactement une méthode d'évaluation des risques mais consiste plus largement en un référentiel complet de gestion des risques nanospécifiques intégrant notamment un volet d'évaluation des risques[115].

Ce référentiel, applicable aux produits contenant des nanomatériaux manufacturés, s'inscrit dans une logique itérative d'amélioration continue et inclut pour cela divers éléments d'aide à la gestion (évaluation de l'efficacité de la gestion des risques, coûts et durées prévisibles, cadre méthodologique des actions à mener en fonction de l'analyse de la situation).

[115] Dupont (2007) Nanorisk Framework.

▶ Domaine d'application

Le volet évaluation des risques de ce document concerne d'une manière très large les risques nano-spécifiques pour l'Homme et l'environnement pour les nanomatériaux manufacturés ou les produits en contenant durant l'intégralité de leur cycle de vie. De fait, les risques pour la santé humaine se réfèrent aux risques sanitaires professionnels ainsi que ceux pour la population générale (consommateurs ou non).

La définition du terme nanomatériau manufacturé à partir de laquelle les auteurs ont bâti ce référentiel s'apparente très fortement à celle fournie par l'ISO. Concernant les nano-produits, les auteurs précisent que cet outil s'applique à des produits contenant une substance dont à peine 10 % (en masse) peut être considérée de taille nanométrique.

▶ Principes de fonctionnement

La méthode se subdivise en six étapes distinctes et successives comme présenté dans la: Figure 17.

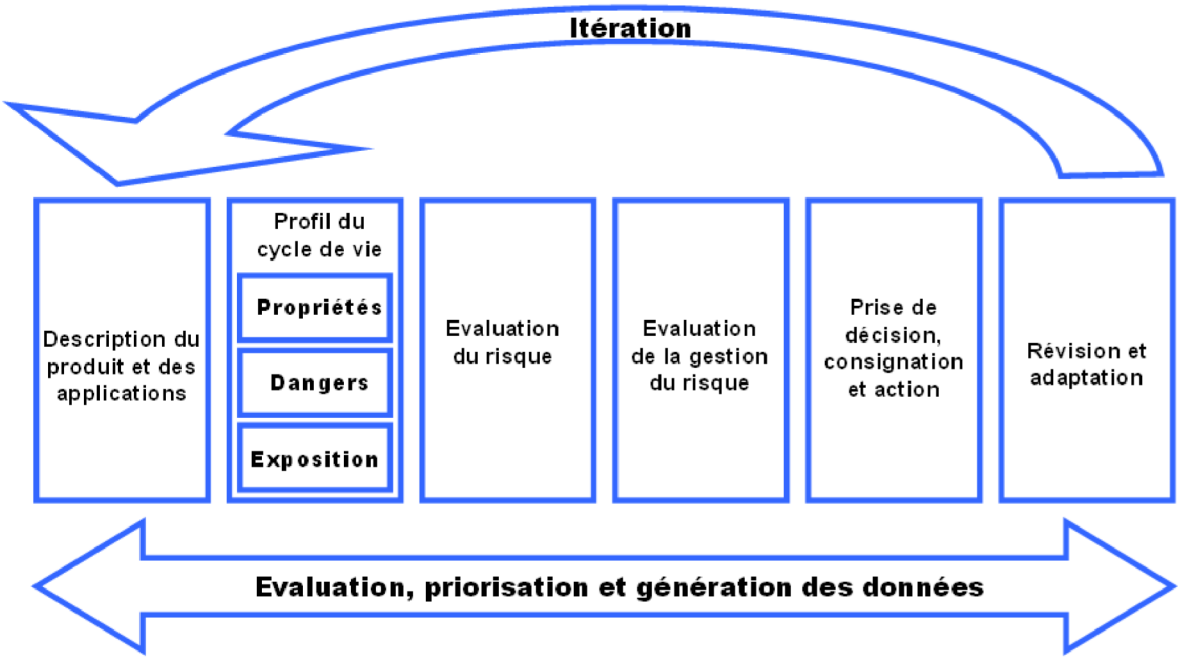


Figure 17 : schéma explicatif du modèle de gestion des risques *Nano Risk Framework*

1) Description du matériau et de ses applications

Une trame descriptive est fournie *via* une liste de questions relatives à la description du nanomatériau et de ses utilisations attendues (voir listes plus bas). Diverses informations sont recueillies, parmi lesquelles :

- les paramètres de caractérisation et propriétés physicochimiques des matériaux considérés ;
- leurs origines (identité des fournisseurs, procédés de fabrication, *etc.*) ;
- leurs stade de développement (recherche, pilote de production, démonstration pré commerciale ou commercialisation) ;
- l'identification de matériaux de référence, de substitution et « *bulks* » (matériaux de même composition chimique que le nanomatériau mais à de dimensions plus grande que celles de la nano-échelle) ;

- les usages et applications connues et attendues, les propriétés nouvelles apportées par la forme nanométrique au regard des alternatives existantes ;

Cette description de base devrait couvrir chaque utilisation attendue du matériau –existante ou nouvelle- incluant l'utilisation du consommateur ainsi que la gestion post utilisation ou la fin de vie (mise en décharge ou recyclage).

2) Profil du/des cycle(s) de vie

Les propriétés du matériau, ses dangers intrinsèques (pour la sécurité, la santé et l'environnement) et les expositions sont analysées pour chacune des étapes identifiées du cycle de vie. Le profil du cycle de vie peut être matérialisé de la façon suivante :

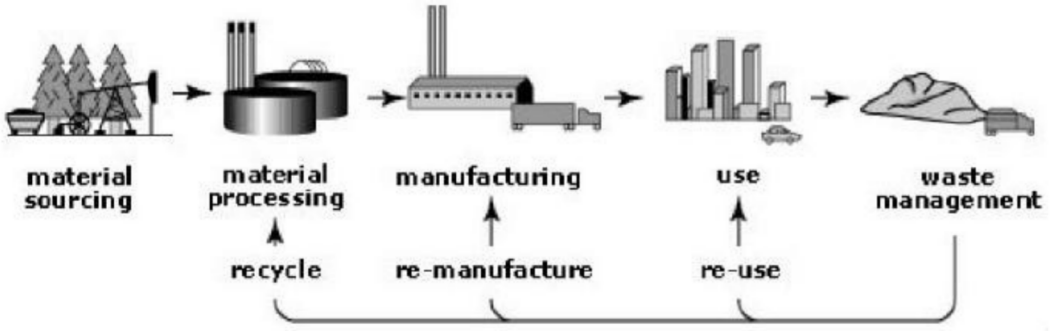


Figure 18 : schéma du cycle-de-vie

Le profil des propriétés identifie et caractérise les propriétés physiques et chimiques des matériaux. Le profil danger identifie et caractérise les dangers potentiels pour la sécurité, la santé et l'environnement. Le profil exposition identifie et caractérise les probabilités d'exposition de l'homme et de l'environnement au nanomatériau (incluant l'exposition liée à l'utilisation et l'exposition accidentelle - relargage accidentel). Ces données sont classées dans des sous-groupes en deux catégories : celles appartenant à l'ensemble des données indispensables à renseigner et les données supplémentaires permettant d'affiner l'évaluation.

On tient compte de l'intégralité du cycle de vie, et identifier la manière dont les propriétés du matériau, les dangers et les expositions peuvent changer pendant le cycle de vie du matériau.

3) Evaluation du risque

Le canevas d'évaluation des risques décrit les grandes lignes de l'évaluation mais ne précise pas de protocole détaillé permettant d'aboutir à une expression prédéfinie de résultat. Pour chacune des étapes du cycle de vie, le processus à suivre est le suivant :

- croisement des données d'exposition avec celles de danger recueillies au cours de l'étape précédente afin de déterminer les cibles, voies d'exposition et compartiments environnementaux et cibles pertinentes ;
- évaluation, quantifiée lorsque cela est possible, de la nature et de l'amplitude des risques potentiels identifiés ;
- évaluation des incertitudes de l'évaluation des risques ;
- évaluation des probabilités et des conséquences liées aux possibles variations des différents paramètres utilisés (liés au matériau et à ses applications) ;
- identification des lacunes de connaissances existantes ;
- développement d'une stratégie permettant de pallier à l'absence des données nécessaires à l'évaluation par exemple par l'identification de valeurs, hypothèses et scénarios pire cas raisonnables.

4) Evaluation de la gestion du risque

Dans cette étape l'utilisateur évalue les options disponibles pour la gestion des risques identifiés dans l'étape 3 et recommande des actions : les contrôle d'ingénierie, des équipements prospectifs, la communication des risques et des modifications du produit ou des procédés.

5) Décider, documenter et agir

L'utilisateur et son équipe décide de la capacité de continuer le développement et la production du produit. Il communique les décisions prises aux différentes parties prenantes.

6) Revue et adaptation

L'opérateur vérifie que les systèmes de gestion du risque fonctionnent comme prévu et les adapte si de nouvelles informations ou de nouvelles conditions ont été acquises ou bien si des écarts sont constatés.

- **Avantages / inconvénients**

Cette approche propose une structure méthodologique générale très solide sur le plan de la gestion des risques et intègre de manière exhaustive un grand nombre de paramètres pertinents pour l'évaluation des risques.

Cependant il n'apparaît pas clairement la manière dont ces données sont compilées pour conduire à une appréciation ou à une quantification du risque. En effet, pour plus de flexibilité face aux multiples situations et usages possibles, les auteurs ont choisi de fournir un canevas général de l'évaluation des risques et non un algorithme « prêt à l'emploi ». Le type de données attendues n'est pas précisé, les aspects quantitatifs et la manière de traiter les données sont laissés à la libre appréciation de l'utilisateur. Il s'agit donc d'un outil destiné à des spécialistes de l'évaluation des risques appliqués aux nanomatériaux.

8. Analyse de cycle de vie (ACV)

L'analyse du cycle de vie (ACV) est un outil d'évaluation des impacts sur l'environnement d'un système ou d'un produit depuis l'extraction des matières premières jusqu'au traitement et dépôt des déchets. Cette définition issue de la normalisation ISO 14040 et ISO 14044 (1997, 2006) place l'ACV comme un outil de management environnemental conduit en quatre étapes :

1) définition des objectifs et du champ de l'étude ;

2) analyse de l'inventaire des données ;

3) évaluation des impacts (aussi nommé analyse des impacts du cycle de vie – AICV) ;

4) interprétation des résultats.

- **Finalités**

Les finalités de l'ACV sont nombreuses et multiples. Elles diffèrent en fonction de l'objet étudié.

Une ACV peut être liée à un produit : dans ce cas son but sera de faire un bilan entrée-sortie des matières et énergie nécessaires à la fabrication du produit, à son utilisation et à sa fin de vie. L'ACV s'arrêtera donc à la phase de l'inventaire. Si on veut étudier les impacts liés au cycle de vie de ce produit, on analysera les polluants sortants à chaque étape du cycle de vie et on calculera leur contribution à une classe d'impact correspondante (exemple : contribution des TiO2 à l'écotoxicité aquatique, ou contribution de Al à la toxicité humaine, *etc.*)

Une ACV peut être comparative et ainsi comparer deux produits ayant la même fonction ou deux procédés industriels.

- **Domaine d'application**

Comme il est dit dans la définition l'ACV évalue et quantifie les impacts d'un produit, d'un système (procédé), d'un service. Le domaine d'application est par conséquent vaste.

Principes de fonctionnement

La méthodologie de l'ACV repose sur quatre étapes :

1) La définition des objectifs et du champ de l'étude justifie la nécessité de réaliser une ACV. Elle fixe les limites spatio-temporelles du système ainsi que l'unité fonctionnelle (qui est l'unité qui définit la fonction du système et à laquelle seront rapportées toutes les données de l'inventaire).

2) L'analyse de l'inventaire est un ensemble de collectes de données et de procédures de calculs qui permettent la quantification des flux entrants et sortants du système. Il s'agit d'une étape longue et délicate basée sur l'analyse et la qualité des données. Concrètement les données peuvent provenir de bases de données spécifiques aux modèles d'ACV, de mesures directes sur le site d'étude, de données bibliographiques. Souvent plusieurs types de données sont compilés. Ces données sont rapportées à une unité de référence : l'unité fonctionnelle que l'on détermine en fonction du système étudié. (À titre d'exemple une unité fonctionnelle pourrait être 1m2 de mur recouvert par une peinture composée de nano TiO2, ou encore 1litre de soupe comprenant de la nano silice).

3) L'Analyse de l'Impact du Cycle de Vie

La conversion des résultats de l'inventaire en impacts correspondants est rendue possible grâce au facteur de caractérisation CF (Eq.1) :

$$CI = CFx,i \times Mx \qquad (1)$$

où CI est l'indicateur de catégorie ; Mx est la masse de la substance x émise ou extraite faisant partie des résultats de l'inventaire et CFx,i est le facteur de caractérisation de la substance x contribuant à la catégorie d'impact i. L'indicateur de catégorie permet l'agrégation des résultats de l'analyse de l'inventaire en unités communes dans chaque catégorie d'impact sous forme d'un score d'impact, dont l'expression générale pour plusieurs substances et compartiments environnementaux est (Eq. 2) :

$$Si = \sum_{e=1}^{e=m} \sum_{x=1}^{x=n} CFi,x,e \times Mx,e \qquad (2)$$

où Si est le score d'impact pour la catégorie i, Mx,e est la masse des substances émises dans e, et CFi,x,e est le facteur de caractérisation de la catégorie d'impact i pour la substance x qui est dû à une émission dans le compartiment e ; n et m étant le nombre des substances et compartiments respectivement.

Le facteur de caractérisation est élaboré par des modèles mathématiques simples ou complexes, différents selon les méthodes d'ACV. C'est le produit de deux facteurs (Eq.3) ; dont l'un est le facteur de devenir du polluant FF (*Fate Factor*) qui représente la fraction transférée de la substance depuis le compartiment d'émission vers le compartiment récepteur ainsi que son temps de résidence dans ce dernier ; et l'autre est le facteur d'effet EF (Effect Factor) exprimant l'effet de la substance sur les organismes par concentration d'exposition.

$$CF = FF \times EF \quad (3)$$

L'analyse peut se poursuivre jusqu'aux dommages sur les cibles finales (santé humaine, qualité de l'écosystème, changement climatique, etc.). Les catégories d'impact sont alors pondérées par des facteurs de dommage et regroupées au sein de catégories correspondantes de dommages. Les scores de dommages SD, pour la catégorie d, sont obtenus en multipliant les scores de catégories d'impact agrégées Si, par leurs facteurs de dommage respectifs FDi,d selon l'équation suivante (Eq. 4) :

$$SDd = \sum_{i} FDi,d \times Si \qquad (4)$$

Les méthodes mathématiques d'évaluation en cours sont multiples : Impact 2002+, ReCiPe, Usetox. Elles mettent l'accent sur les transferts de polluants d'un milieu à un autre et sur des catégories d'impact telles le réchauffement global, la dégradation de la couche d'ozone, l'écotoxicité ou encore la santé humaine (effets cancérigènes et non cancérigènes, effets respiratoires). Elles s'appliquent essentiellement à des données globales (bases de données

mondiales, européennes, nationales) mais depuis quelques temps des travaux sont menés à l'échelle locale ou échelle de site spécifique avec des données collectées in situ. A l'heure actuelle la modélisation des impacts par l'utilisation des facteurs de caractérisation spécifiques est encore une piste de recherche intéressante pour l'amélioration des méthodes d'évaluation des impacts du cycle de vie des substances.

Elle permet de quantifier au mieux les facteurs d'effet et de devenir des polluants. Ces deux facteurs sont primordiaux pour la compréhension du comportement de tous les polluants et encore plus de ceux qui sont encore peu connus. C'est le cas des nanoparticules et de leur comportement dans l'environnement ou de leurs effets sur la santé humaine.

La modélisation des impacts (à une échelle globale) est possible grâce à des logiciels d'ACV (Umberto, Gabi, SIMAPRO).

4) L'interprétation des résultats consiste à fournir des conclusions sur les résultats obtenus et des recommandations aux décideurs ou acteurs du développement.

- **Avantages / inconvénients**

Les avantages de la méthodologie de l'ACV reposent sur le fait que le produit est étudié dans sa globalité depuis l'extraction des matières premières jusqu'au traitement et dépôt final des déchets. Une vision globale des impacts est donc possible. Le passage de l'évaluation des impacts à l'évaluation des dommages est possible pour les dommages à la santé humaine, à la qualité des écosystèmes, au changement climatique, aux ressources.

La modélisation d'Analyse de l'Impact du Cycle de Vie des nano matériaux constitue un défi dans le sens où il s'agit d'abord d'étudier leur mobilité, leur transfert dans les sols et les eaux avant de quantifier leur facteur d'effet et de devenir et de calculer un facteur de caractérisation pour l'écotoxicité terrestre, aquatique et pour la santé humaine.

Inconvénients : l'ACV n'a pas la vocation à être un outil d'évaluation du risque. La modélisation d'analyse du cycle de vie pourrait se rapprocher de la modélisation du risque en y ajoutant un facteur d'exposition. Mais pour l'instant ce ne sont que des pistes de recherche.

9. Synthèse des avantages – inconvénients

Parmi les outils d'évaluation ou d'aide à la gestion analysés dans les paragraphes précédents, les avantages et inconvénients de ceux jugés les plus pertinents au regard des objectifs de ces travaux sont résumés dans le Tableau 10.

Tableau 10 : résumé des avantages et inconvénients d'une sélection de méthodes d'évaluation des risques et outils d'aide à la gestion adaptés aux nanomatériaux

Méthode d'évaluation	Avantages	Inconvénients
A prudent approach to Nanotech Environmental, Health, and Safety Risks Lux Research (2005)	• Vision synthétique, communication • Applicable aux nano-produits	• Problèmes méthodologiques majeurs pour l'estimation du potentiel toxique (cotations fixées par « familles » de nanomatériaux, pas de prise en compte du cycle de vie) • Système de cotation peu explicite • Pas de possibilité d'actualiser les paramètres utilisés • Pas d'évaluation de la toxicité, ni du risque, à chaque étape du cycle de vie • Pas d'évaluation des incertitudes
NanoRisk Framework Dupont (2007)	• Recensement des paramètres pertinents en nombre et en qualité pour une évaluation du risque au cours du cycle de vie • Grille support récapitulative des données disponibles	• Référentiel de gestion / évaluation et non une méthode d'évaluation structurée

Grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques FOPH-FOEN (2011)	• Méthode de cotation du risque structurée (questionnaire à réponses fermées) • Méthode de cotation des incertitudes • Prise en compte de données « pire cas » de façon complémentaire • Méthode déjà testée et actualisée en conséquence • L'indisponibilité de données n'est pas bloquante (majoration max)	• Finalités divergentes : plus adapté à la problématique des nanomatériaux que celle des nano-produits et ne permet pas de hiérarchisation (seulement 2 niveaux de risque) • Nombre de critères insuffisant, notamment pour le niveau de danger (pas de données toxicologiques) • Pas de distinction des voies d'exposition / compartiments environnementaux • Pertinence des seuils proposés ?
Control banding tool for risk level assessment and control of nanoparticle exposures Paik (2008)	• Démarche simple (cotation de paramètres) et structurée • Niveau de danger : intégration de données robustes (données toxicologiques du nanomatériau) et d'autres données alternatives (données relatives au matériau « parent » et propriétés physicochimiques du nanomatériau) • L'indisponibilité de données n'est pas bloquante (majoration au ¾)	• Finalités divergentes : outil destiné à la maîtrise des risques dans le cadre professionnel et plus adapté à la problématique des nanomatériaux que celle des nano-produits • Part de subjectivité de l'utilisateur introduite dans l'attribution des scores aux divers paramètres • Critères insuffisant pour la bande d'exposition (pas de prise en compte de la matrice du nanomatériau ni des processus) • Pas de distinction des voies d'exposition / compartiments environnementaux • Pas d'évaluation des incertitudes
Gestion graduée des risques sanitaires (control banding) Anses (2011)	• Démarche simple et structurée • Niveau de danger : intégration de données robustes (données toxicologiques du nanomatériau) et d'autres données alternatives (données relatives au matériau « parent » et propriétés physicochimiques du nanomatériau)	• Finalités divergentes : outil destiné à la maîtrise des risques dans le cadre professionnel et plus adapté à la problématique des nanomatériaux que celle des nano-produits • Part de subjectivité de l'utilisateur introduite *via* les paramètres physicochimiques (solubilité et réactivité du nanomatériau) • Pas de distinction des voies d'exposition / compartiments environnementaux • Pas d'évaluation des incertitudes
NanoRiskCat Hansen (2012)	• Finalités convergentes : méthode spécifique à l'évaluation des nanoproduits • Démarche structurée et simple • Rendu synthétique possible et traçabilité des résultats • Lien avec catégories de REACh • L'indisponibilité de données n'est pas bloquante (incrémentation du niveau de danger/exposition)	• Expression de niveaux de potentiels de danger/exposition, pas de risque • Pas de distinction des voies d'exposition / compartiments environnementaux • Catégories REACh adaptées ? • Pas d'évaluation des incertitudes
Green Screen ^{TM} v1.2 Clean Production Action (2013)	• Liste quasi-exhaustive d'effets à considérer pour l'évaluation d'un niveau de danger accompagnée des sources à consulter • Démarche simple • Représentation des résultats facilitant la comparaison des dangers entre substances	• Finalités divergentes : méthode destinée à la comparaison de dangers intrinsèques de substances chimiques pour un même usage • Pas toujours de distinction des voies d'exposition / compartiments environnementaux • Données restreintes à celles publiées par les agences sanitaires • Pas de prise en compte du cycle de vie • Prise en compte mais pas de réelle évaluation des incertitudes

Annexe 9 : Évaluation de l'exposition

1. Situations d'exposition professionnelle

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 travailleurs aux nanomatériaux. 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. On peut ainsi citer quelques exemples de situations d'exposition professionnelle aux nanomatériaux manufacturés :

- 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 ;
- usinage de nanocomposites : découpe, polissage, perçage, etc. ;
- 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, etc. ;
- entretien et maintenance des équipements et des locaux : démontage d'un réacteur, changement de filtres usagés, etc. ;
- collecte, conditionnement, entreposage et transport des déchets ;
- fonctionnements dégradés ou incidents : fuite d'un réacteur ou d'un système clos.

L'état dans lequel les nanomatériaux sont manipulés (poudre, suspension liquide, gel, composite, etc.) et la capacité des produits à émettre dans l'air des aérosols lors de leur manipulation constituent des facteurs qui influent sur le niveau d'exposition.

2. Caractérisation de l'exposition professionnelle

La caractérisation des émissions et des expositions potentielles sur les lieux de travail lors d'opérations mettent en œuvre des nanomatériaux est une tâche difficile.

Les indicateurs à considérer

La caractérisation de l'exposition professionnelle est classiquement réalisée de manière quantitative par la mesure de la concentration massique moyenne pondérée dans le temps des fractions inhalables, thoraciques et alvéolaires de l'aérosol. Elle s'effectue préférentiellement à l'aide d'échantillonneurs individuels placés au niveau de la zone respiratoire du travailleur. Dans le cas des fibres, l'exposition est donnée en nombre de fibres par unité de volume d'air. Cette démarche, justifiée par l'existence de corrélations entre ces indicateurs et les effets sur la santé, s'applique habituellement à tous les agents chimiques sous forme d'aérosol et quelle que soit la taille des particules qui le compose.

Cette approche conventionnelle est remise en cause pour les aérosols composés de nanomatériaux. Compte tenu des données existantes sur leurs effets sanitaires, il semble de plus en plus manifeste que pour les nanomatériaux constitués de substances insolubles ou faiblement

solubles, l'exposition ne peut être évaluée par les deux seuls indicateurs que sont la masse et la composition chimique. La mesure de la concentration massique (mg/m^3) reste cependant une mesure utile dans la mesure où une sélection granulométrique est réalisée et permet d'assurer la continuité avec les données d'exposition produites dans le passé. La concentration en surface totale de particules (µm^2/m^3) semble par ailleurs une mesure appropriée dans de nombreuses circonstances, sans pour autant pouvoir être généralisée à toutes les situations. Enfin, la mesure de la concentration en nombre (nombre/cm^3) paraît être une mesure adéquate lorsque ce n'est pas la surface des particules qui déterminent leur toxicité. Celle-ci permet par ailleurs, d'identifier la fraction la plus fine d'un aérosol polydispersé.

Compte tenu du fait qu'en plus des nano-objets libres, les formes agglomérées et agrégées doivent être considérées, que les nano-objets peuvent diffuser par coagulation hétérogène sur les particules de taille submicronique et micronique de l'aérosol ambiant et que l'usinage des nanocomposites peut émettre des particules de taille correspondant à la fraction alvéolaire, il apparaît que la gamme de taille des particules de l'aérosol à considérer s'étend de quelques nm à environ 10 µm.

La composition chimique reste une caractéristique essentielle à déterminer de même que la morphologie lorsque les nano-objets sont faiblement solubles ou insolubles et ont un rapport d'aspect (longueur/diamètre) élevé (nanotubes, nanofibres, etc.) ou une forme irrégulière ou morcelée. D'autres caractéristiques peuvent également être pertinentes dans certains cas comme la structure cristalline, la réactivité de surface, l'état de charge électrostatique, la solubilité, etc.

Il est convenu à ce jour que tous les prélèvements d'aérosols en vue d'analyse de la composition chimique se fassent à minima sur la base de la fraction alvéolaire et que le dépôt des particules dans l'arbre respiratoire soit considéré lors de l'interprétation des résultats (par exemple, à l'aide d'un modèle tel que celui de la Commission internationale de protection radiobiologique).

La stratégie de mesure

Les stratégies récemment publiées au niveau national et international sont caractérisées par une approche par phases successives. Au niveau français, la démarche globale proposée suit un cheminement en cinq phases. Les trois premières phases ont pour objectif de déterminer si l'opération ciblée est susceptible d'émettre des aérosols de nano-objets et de confirmer la nécessité et la faisabilité d'une campagne de mesurage. La quatrième phase est la campagne de mesurage elle-même avec deux niveaux d'intervention : une caractérisation de base et/ou une caractérisation de type expert permettant des investigations plus poussées. La dernière phase concerne l'analyse des résultats.

La campagne de mesurage a pour objectif d'identifier et de caractériser l'aérosol au niveau des sources d'émission et en différents points éloignés de celles-ci pour permettre d'apprécier l'exposition potentielle lors de l'opération considérée. Les critères de choix entre les deux niveaux d'intervention tiennent compte des compétences et de l'expérience en matière de mesurage des aérosols de nano-objets et d'interprétation des résultats, de la disponibilité des instruments et des méthodes, des conditions d'accès au poste de travail, de l'adéquation des instruments à l'environnement du poste de travail (zone ATEX, etc.) ainsi que de l'existence de résultats antérieurs de mesurage à ce poste de travail.

S'il n'existe pas de certitude quand à la nécessité de réaliser une campagne de mesurage ou si celle-ci s'annonce difficile (multiples sources, accès difficile au procédé, zonage spécifique de type ATEX etc.), il pourra être envisagé de réaliser des essais spécifiques en laboratoire afin d'apprécier les émissions potentielles lors de l'opération considérée. Ces essais peuvent concerner l'émission d'un aérosol à partir de nanomatériaux sous forme de poudre (plusieurs approches, dites de « *dustiness* » font actuellement l'objet de développements) ou l'émission d'aérosols de composites ou produits contenant des nanoparticules suivant différents stress physiques (ponçage, perçage, abrasion etc.) ou effets (thermiques, UV etc.) simulant une opération ou un vieillissement.

Les méthodes et instruments de mesure

La caractérisation de premier niveau repose sur la mise en œuvre de techniques de mesurage :

- en temps réel des concentrations des particules dans l'air (compteurs de noyaux de condensation portable (CNC) et compteur optique de particules portable pour la mesure de la concentration en nombre ; compteur optique de particules portable et photomètre laser portable pour la mesure de la concentration massique),

- intégré pour la collecte d'échantillons d'aérosols en vue d'une analyse des particules élémentaires ou de la composition chimique globale de l'échantillon prélevé (observation en microscopie électronique à transmission ou à balayage éventuellement combinée avec des techniques de microanalyse ou spectroscopique pour l'étude la morphologie et l'analyse de la particule élémentaire ; prélèvement à poste fixe de la fraction alvéolaire avec analyse chimique par spectrométrie de masse pour la composition chimique de l'aérosol).

Les techniques mises en œuvre pour le deuxième niveau d'intervention, de type expert, ont des performances améliorées (meilleure limite basse de détection des nanoparticules ou de limite haute de concentration en nombre pour les CNC). Il peut par ailleurs être intégré des techniques de mesurage de la distribution du nombre des particules en temps réel ou de distribution de la masse en fonction de la taille (impacteurs), des techniques spécifiques pour le mesurage des concentrations en surface ($\mu m^2/cm^3$), et éventuellement des dispositifs de prélèvement pour des mesurages intégrés en temps dans la zone respiratoire en vue d'analyse de type particule élémentaire ou de la composition chimique globale de l'échantillon prélevé.

Un problème majeur rencontré lors du mesurage en temps réel vient du facteur de confusion que constitue l'aérosol de fond, c'est-à-dire l'aérosol ambiant présent dans le local étudié et avant toute mise en œuvre de l'opération considérée. Celui-ci est généralement omniprésent, variable dans le temps et l'espace en fonction des sources diverses dont il peut provenir (combustion, autres procédés) et de son mode de transfert dans la zone de mesurage du fait de la ventilation naturelle ou forcée. Il est composé de particules dans la gamme de dimension nanométrique à micronique et les niveaux de concentrations qu'il peut atteindre peuvent aisément venir masquer l'aérosol cible émis par l'opération considérée. Les instruments de mesurage en temps réel (par exemple les compteurs de noyaux de condensation) n'étant pas spécifiques de la nature des particules qu'ils observent, il n'est pas toujours facile de distinguer cet aérosol de fond. Or, cette distinction est primordiale puisqu'il convient de ne pas associer une concentration en nombre (par exemple) due à l'aérosol de fond à celle de l'aérosol cible, alors que la concentration réelle de ce dernier peut être de plusieurs ordres de grandeur inférieure. Il en est de même pour la granulométrie de l'aérosol cible.

Dans la mesure où l'étude de situation et la visite préparatoire ont permis d'identifier la localisation d'un point avec une possible émission, par exemple une action de transfert de nanopoudre d'un contenant dans un bécher, on sélectionnera un point au plus près de la source pour les mesurages en temps réel et intégrés. Les autres points de mesurage sont à choisir judicieusement dans le champ proche et/ou lointain en tenant compte de l'opération cible, de l'opérateur, de l'environnement du poste de travail, de la conception du local et du bâtiment, de l'aéraulique localisée et générale, etc. De manière générale, le positionnement des points de mesurage intégré à hauteur des voies respiratoires sera privilégié.

Ces préconisations peuvent s'appliquer à tous les environnements de travail existant (laboratoires de recherche, sites industriels, etc.), lors des différentes phases de production et de mise en œuvre de nanomatériaux, lors du nettoyage et de la maintenance des équipements, etc., et ceci en mode normal ou dégradé de fonctionnement du procédé et des équipements de protection.

Des développements sont attendus dans le domaine de l'évaluation de l'exposition aux nanomatériaux, notamment en termes d'instrumentation, de critères de mesure et d'interprétation des résultats.

Par ailleurs, en l'absence d'instruments et de méthodes de mesure adaptés, une évaluation qualitative de l'exposition aux nanomatériaux peut être menée.

Références

Préconisations en matière de caractérisation des potentiels d'émission et d'exposition professionnelle aux aérosols lors d'opérations mettant en œuvre des nanomatériaux, INRS, ND 2355 (2012)

Les nanomatériaux. Définitions, risques toxicologiques, caractérisation de l'exposition professionnelle et mesures de prévention, INRS, ED 6050 (2012)

Nanomatériaux. Prévention des risques dans les laboratoires, INRS, ED 6115 (2012)

Les nanomatériaux. Sécurité au travail, AFSSET, 2008

Les nanomatériaux. Effets sur la santé de l'homme et sur l'environnement, AFSSET, 2006

O. WITSCHGER, *Métrologie et exposition professionnelle aux aérosols de nanoparticules (nanoaérosols)*, *Les Nanosciences - 4. Nanotechnologie et nanoéthique.* M. Lahmani, F. Marano, P. Houdy. Editions Belin 2010, pp 194-229 (2010)

Commission Internationale de Protection Radiobiologique, CIPR Publication 66 : *Human respiratory tract model for radiological protection*, Oxford, Pergamon, 24, n° 1-3, 482 p (1994)

Annexe 10 : Surveillance médicale des travailleurs

Compte tenu des incertitudes médicales actuelles quant aux effets des nanomatériaux sur la santé, il n'existe pas à ce jour de consensus sur le contenu et les modalités du suivi médical des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux.

Au niveau individuel, le suivi devra être adapté en fonction des circonstances des consultations médicales avec comme objectifs principaux la détermination de l'aptitude au poste de travail et l'information des travailleurs sur les risques et les équipements de protection. En l'absence de validation dans le cadre des expositions professionnelles aux nanomatériaux, l'interprétation individuelle des résultats de certains examens complémentaires reste limitée. Ceux-ci, dont le choix appartient au médecin du travail, présentent cependant l'intérêt de constituer un bilan de référence à l'embauche, une aide à la détermination de l'aptitude aux postes nécessitant le port d'équipements de protection individuelle contraignants et dans le cadre d'un suivi longitudinal de paramètres de santé individuels.

La consignation de l'ensemble des informations recueillies concernant les évènements de santé, les résultats d'examens complémentaires et les expositions est fondamentale. Elles devraient être conservées dans le dossier médical individuel des salariés, au mieux sous une forme standardisée pour permettre une exploitation ultérieure des données dans un cadre de recherche épidémiologique.

La France dispose d'un système spécifique de santé au travail qui pourrait jouer un rôle essentiel dans le cadre de la mise en place de ce dispositif. La création de registres d'exposition et la mise en place de cohortes prospectives, constituent le préalable nécessaire à la réalisation d'études épidémiologiques. Celles-ci permettront d'améliorer la connaissance des effets des nanomatériaux sur la santé humaine et celle des populations à risque nécessitant des mesures particulières. Elles donneront enfin la possibilité d'évaluer les différents examens complémentaires réalisables dans le contexte de la santé au travail notamment le dosage des biomarqueurs d'effets précoces.

Les approches individuelle et collective du dispositif de surveillance médicale sont complémentaires et nécessitent une action concertée dans laquelle les médecins du travail pourraient tenir une place centrale.

Références

Surveillance médicale des travailleurs exposés à des nanomatériaux. Les enseignements du congrès de Keystone, DMT 124, TP11, 2010.

Annexe 11 : Proposition française pour le projet européen NANoREG

The figure below describes the interconnection between the hazard and exposure to obtain the risk assessment of one nanomaterial and one usage/step of its life cycle.

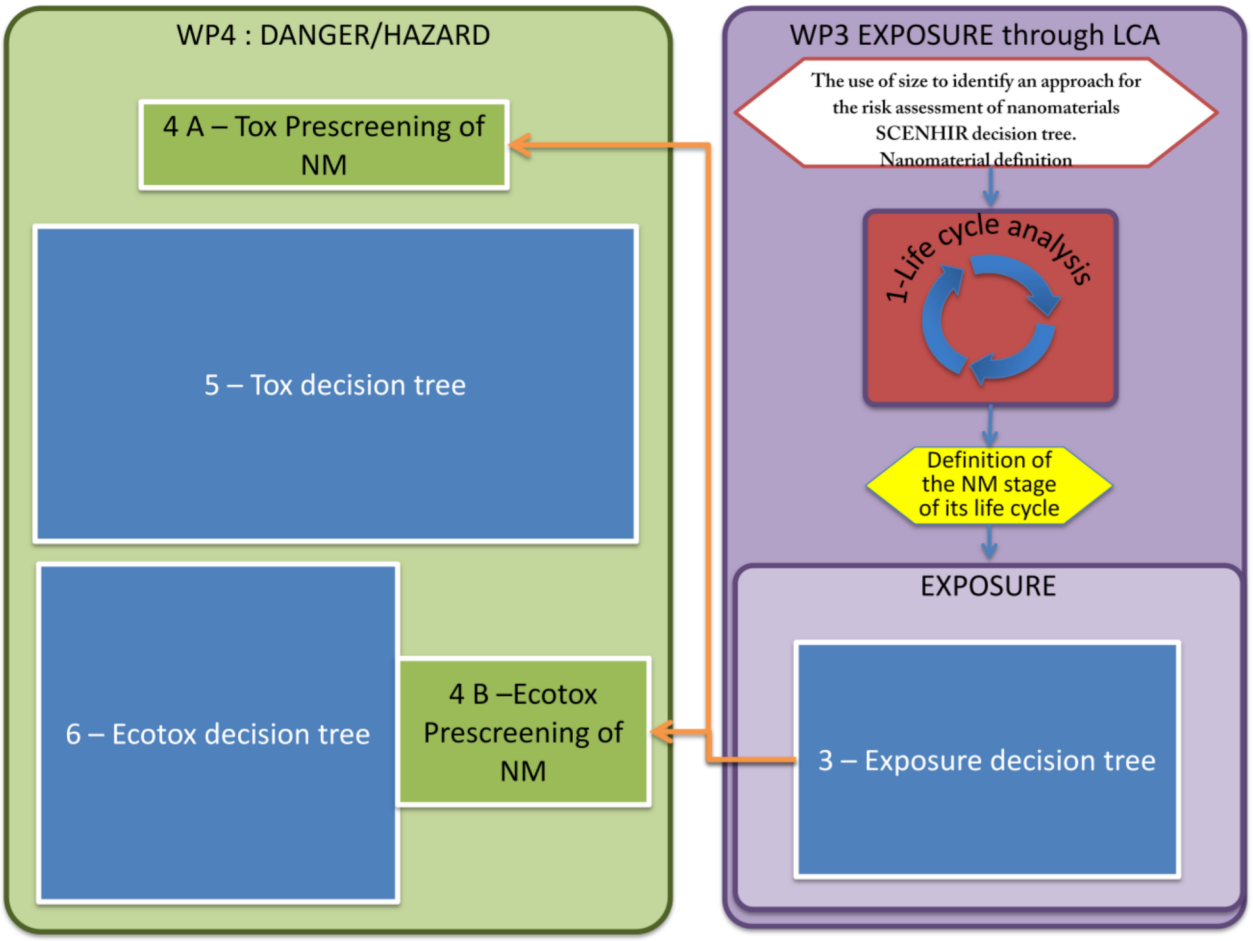


Figure 1: exposure / hazard interconnections.

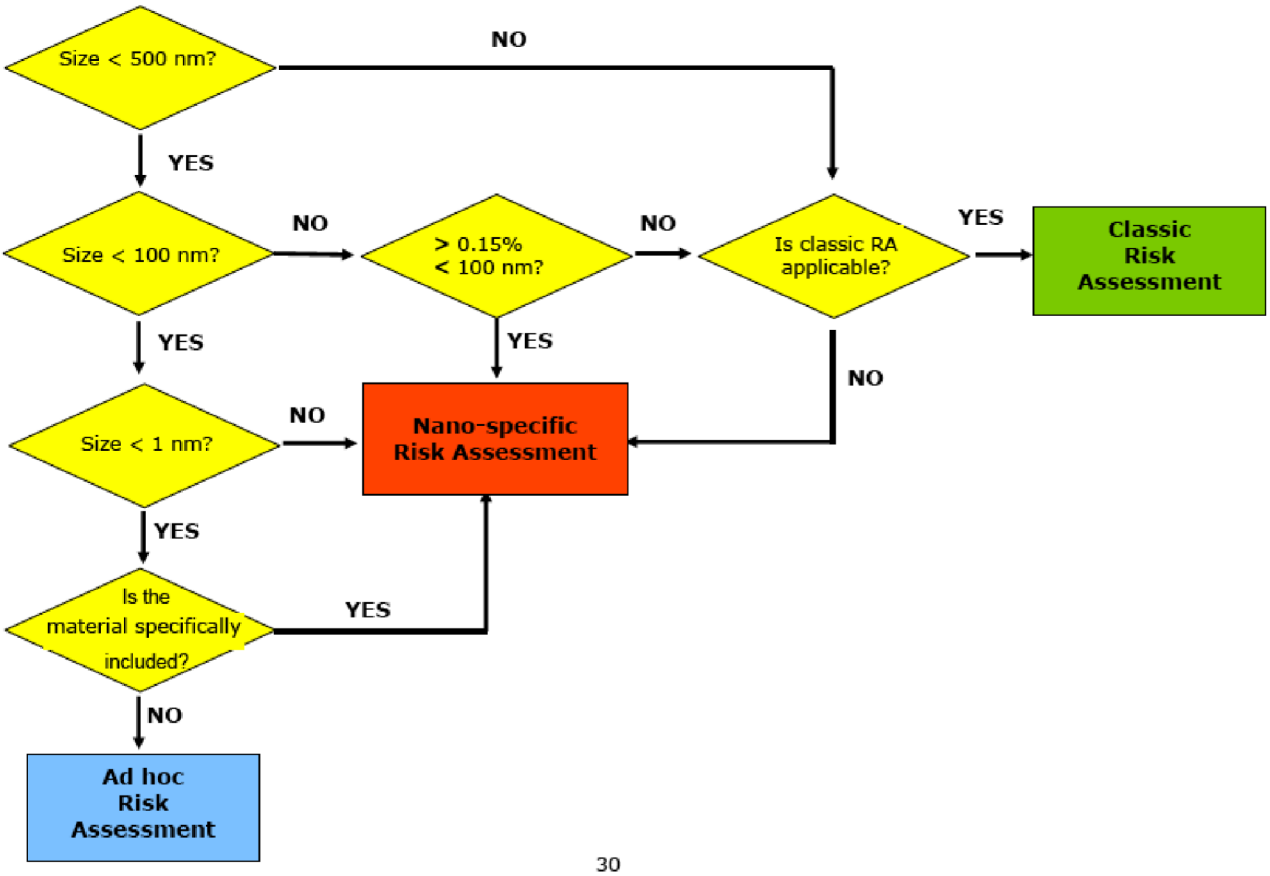
a. Exposure through life cycle (WP3, figure1)

The scope of the exposure assessment will consider all stages of the life cycle of the nanomaterials resulting from the manufacture process, to identified uses and to waste management. Human exposure should address worker exposure, consumer exposure (including via food or drink) and exposure via the environment. The challenge of this WP is to create a new the state of the art and to develop an integrated approach to assess the MNP potential risks under more realistic conditions (*e.g.* low doses, chronic exposure, complex aqueous environment, and trophic links).

Identification

The first task in WP 3 is to determine if the considered product is a nanomaterial or not.

For this purpose it could be used the conclusions of the Dec-2010 SCENIHR report. The decision tree can be applied to many materials and it is a first step to move from a case by case to a more general approach.



30

Figure 2: The use of size to identify an approach for the risk assessment of nanomaterials (SCENIHR©)

There is also an alternative or complementary view of the first stage of the procedure which is based on Hansen's et al (2007) categorisation[116]. This categorisation could be of great help to add some nuance to the SCENHIR decision tree.

[116] Hansen, S. F., B. H. Larsen, S. I. OlsenA. Baun, (2007), "Categorization framework to aid hazard identification of nanomaterials". Nanotoxicology 1(3):243-U369.

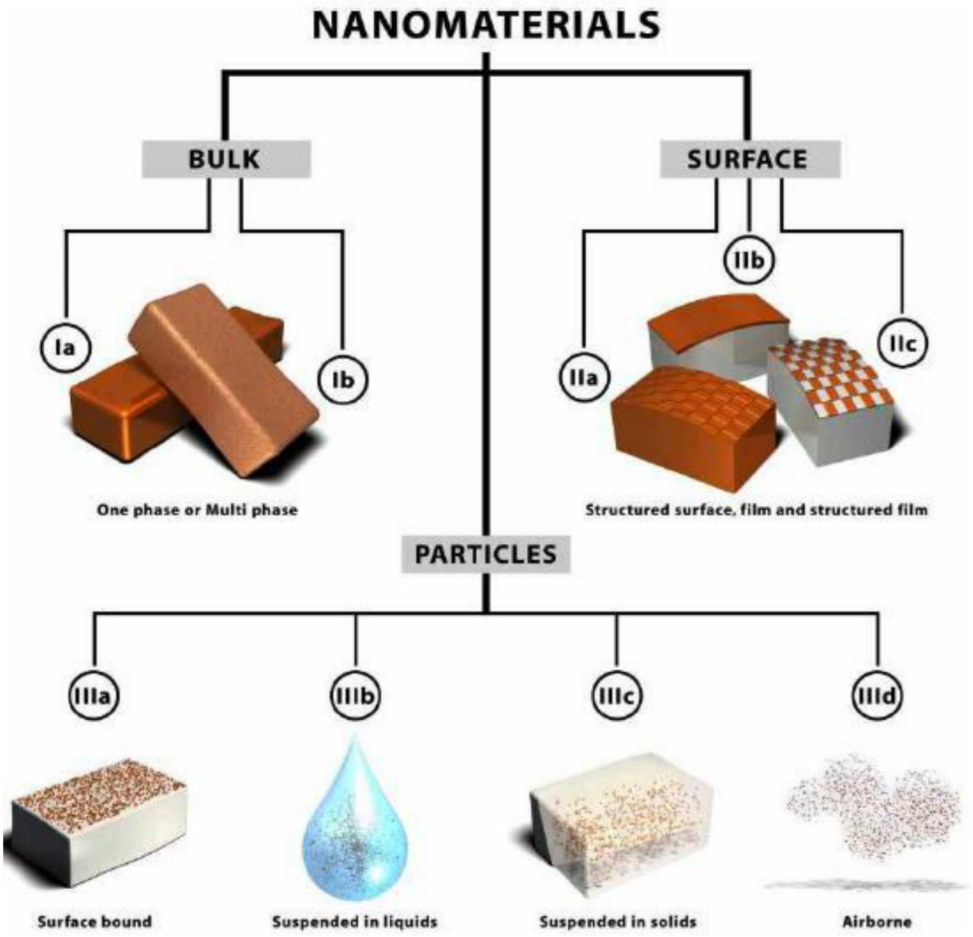


Figure 3: The categorization framework for nanomaterials. The nanomaterials are categorized according to the location of the nanostructure in the material. (Hansen et al, 2007©)

Whatever the chosen alternative, this first screening step has to be carried out by using reference methods, which can be traceable to the International System of units and for which uncertainty values are reduced and well defined. In this framework metrological Atomic Force Microscopy (AFM) and SMPS appears as suitable tool for traceable dimensional measurements at the nanometer scale.

Life cycle

If the previous categorization leads to the conclusion that the product is a nanomaterial, then it would be important to define the life cycle of the given product using a simple approach than can be summarized by the following schema. This would be the second task in WP3.

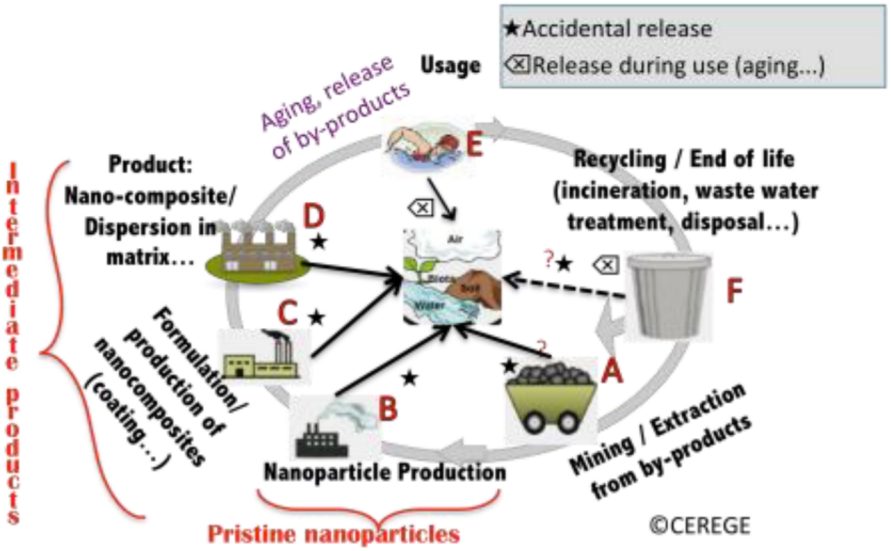


Figure 4: Simplified Life cycle analysis of nano-product=TASK 2

According this approach, a simple LC analysis will bring directly answer on key concerns regulators like the possibility of using toxicology and exposure results of pristine nano-TiO_2 to determine the risk related to sunscreen incorporating nano-TiO_2.A simple LC analysis will provide the answer "YES" or "NO" as function of the location within the life cycle stage:

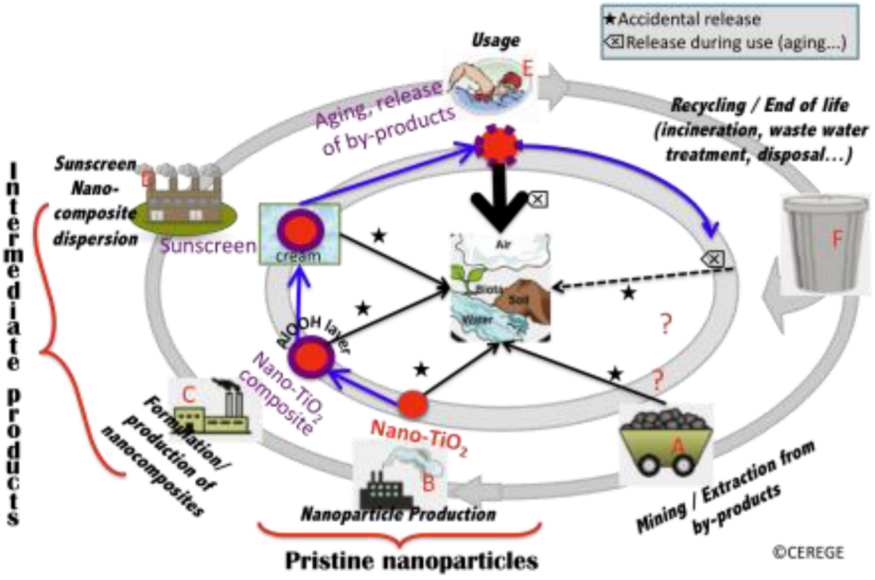


Figure 5: life cycle of Sunscreen incorporating nano-TiO_2.

In this particular case:

- workers will be exposed to bare nano-TiO2 (mainly through inhalation) in stage B, and to the nano composite in stages C and D (nano-TiO2 core surrounded by AlOOH, SiO2 layers and PDMS (silane)) again mainly through inhalation, and finally to the sunscreen during stage D.
- Consumer exposure only occurs during the stage E. The Direct exposure: dermal application of the cream. Indirect exposure: cream released into water (lake, see,

swimming pool), then aged (possibly chemically altered). There consumer can be exposed through oral or dermal contact or as end point of a food chain transfer (aging, mesocosm experiments).

With such a framework we can then orientate to specific experiments/tests the risk assessment of products by defining the subsequent Toxicology and exposure tests

Some important scientific issues at this stage are

- Full characterization of nanomaterials including uncertainty on the measurement of a specific property of nanomaterials for example concerning the estimation of the uncertainties of size distributions measurements given by SMPS
- Difficulties to compare the size distributions measured by different analyzers, harmonized procedure for evaluating uncertainties on particles size distributions is needed
- to dispose reference NPs aerosols with well defined size distributions to be able to elaborate adequate correlations between properties and observed toxicity
- need of a bank of well characterised **Reference Materials**

Exposure decision tree

Here the main idea is to develop or to use simple standard protocols that take into account selected properties of nanomaterial which could modify their behaviour in order to reduce as much as possible the number of tests needed to determine a realistic level of exposure to nanomaterial.

The following figure gives an example of simple tests and decision tree for the case aquatic ecosystem exposure.

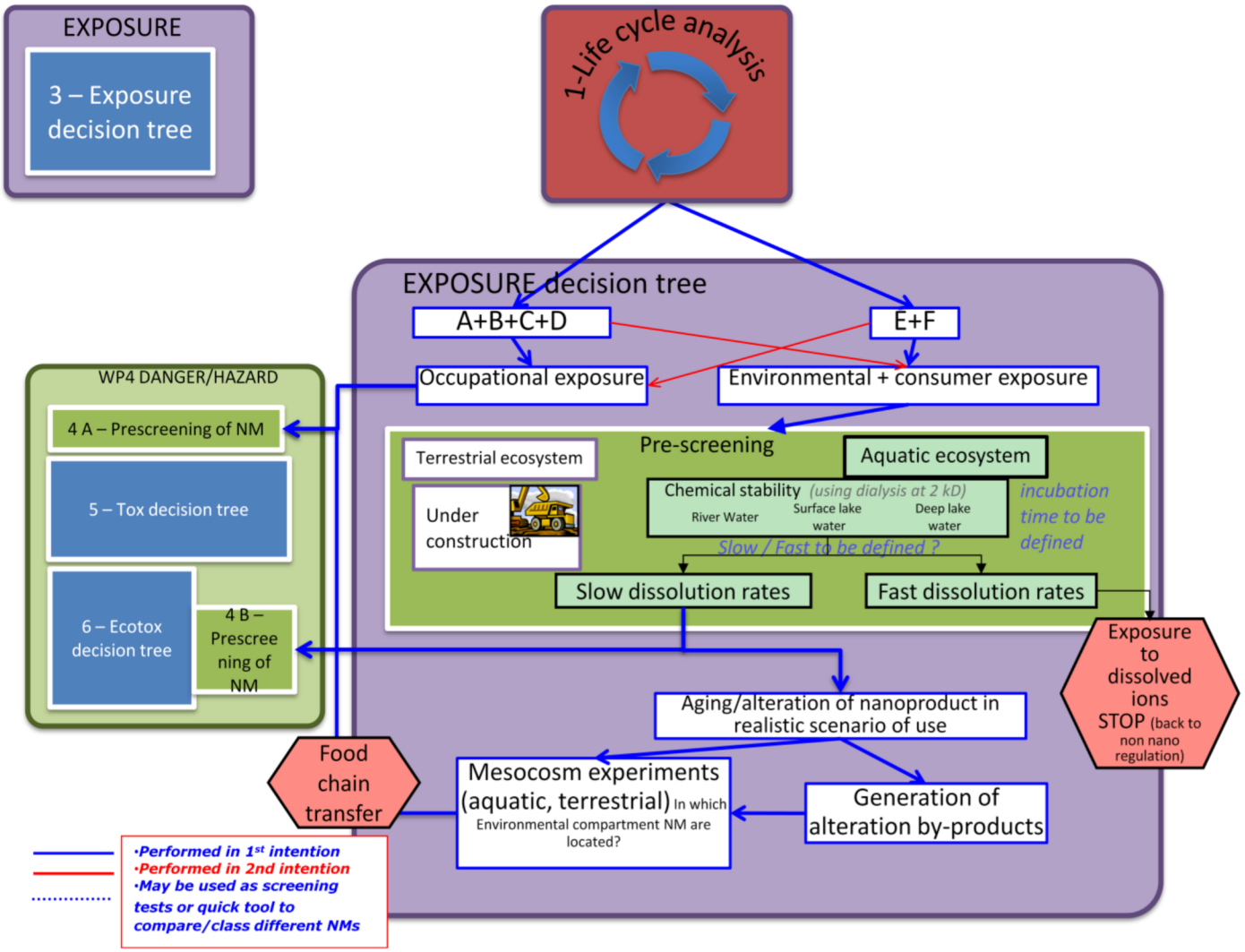


Figure 6: Exposure decision tree in the case of aquatic ecosystem.

One possible output of this decision tree could determine if specific nanotest are needed or if regular or non-nano tests are perfectly suited for nanomaterials considered.

Of course such a 'theoretical' framework cannot be applied according the current knowledge and specific questions need to be answered to help regulation:

- What is a standardized water to test the chemical stability?
- What incubation times are the most appropriate?
- How can we define slow *vs*. fast dissolution rates?
- Can we adapt resistance/aging tests developed for regular materials to materials incorporating nanoparticles (outdoor paint resistance tests, polymer crash test…)?
- Can we develop simple mesocosm experiments (pre-normative research) that are the only relevant routes of environmental exposure, in order to determine: i) the NP's biological effects on ecosystem functioning, (ii) the distribution and bioavailability of the NP's within the different compartments (e.g. water, sediments, aquatic bacteria and bivalves, benthic or planktonic organisms), (iii) the biotransformation (redox reactions, ERO production) of the ENP's in the compartments where the concentrations are the largest, and (iv) the trophic transfer of NPs and v) the effects on the metabolism of the organisms which accumulate the ENP's
- Limit of the detection, and localisation of MNP's within complex media of the ecosystems (e.g. water, soil, sediment, plant, biota):

  - Can we develop sensor/detector to quantify workers exposure
  - Can we develop sensor/detector to quantify environmental exposure
  - Can we develop sensor/detector to quantify food exposure
- Dustiness (or propensity for a powder to form an aerosol; measurement of agglomeration energies of nanopowders)
- Evaluation of measurement tools and development of harmonized measurement strategies
- Effectiveness of engineering controls and protection factors
- Effectiveness of respiratory protective devices and protection factors
- Modeling of aerosol behaviour
- Exposure monitoring of individuals : development of biomarkers of exposure
- development of Adjustable Pocket Sized Mesocosms (APSM, 70x20x60 cm) that allow to study (
- Sampling strategies for Nanoobjects emission and release characterization in environment.
- Development of computer simulation models and tools to predict the space and time-evolution of nanosized aerosols
- the link between emission potential and real exposure
- establish a quantitative method to assess common preventive measures on occupational exposure?

b. Danger/hazard

Pre-screening tests

The life cycle analysis and the exposure characterisation will define realistic exposure routes. Therefore a simple pre-screening tests may also be applied in order to reduce the number toxico and ecotoxicological tests to achieve on the considered nanomaterial (time reducing cost gaining).

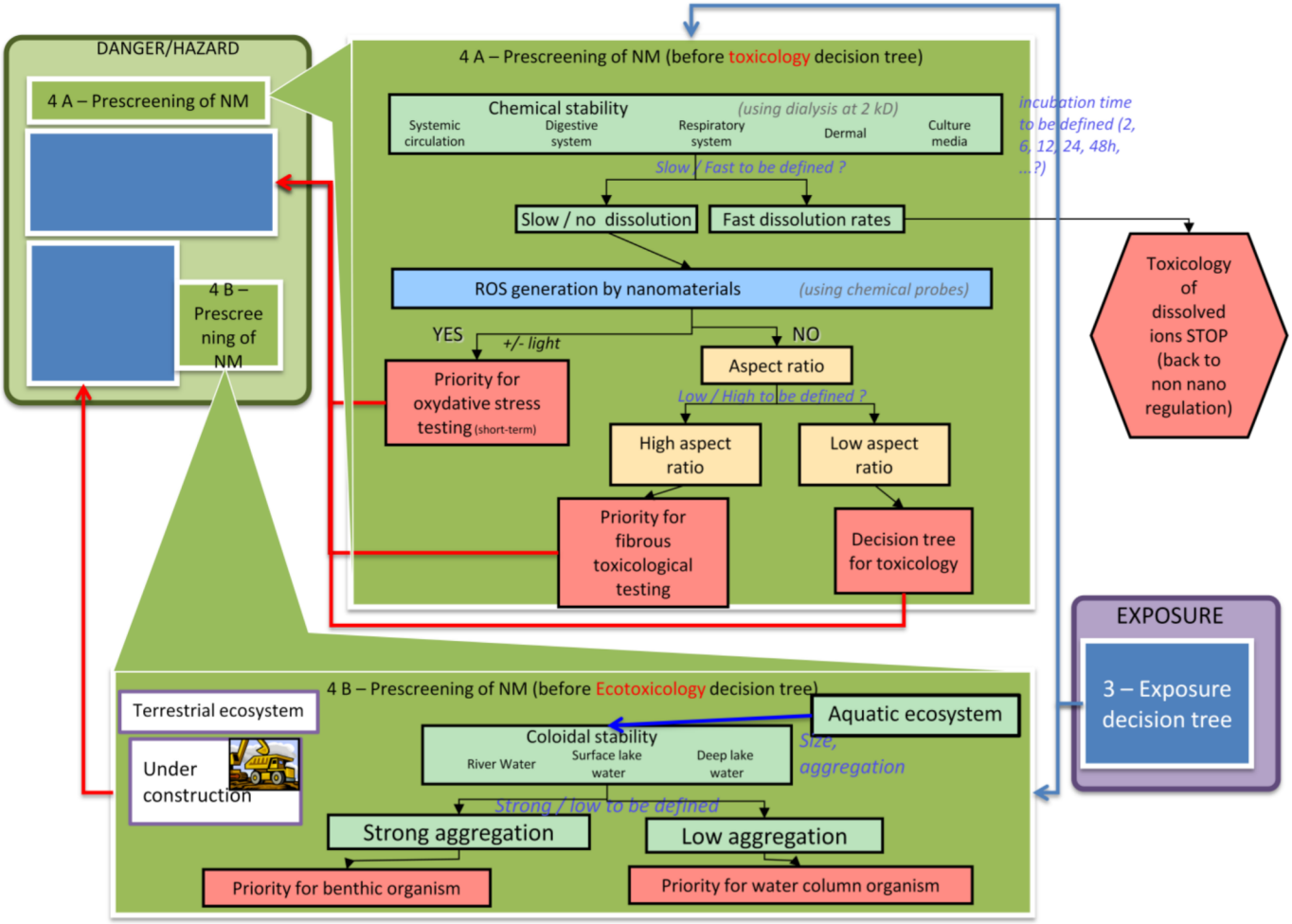


Figure 7 : pre-screening tests prior to toxicological and ecotoxicological tests

This pre-screening involves several scientific issues to be solved:

- To determine the chemical stability of the nanomaterial in various media.
- To propose a relevant procedure according the type of nanomaterials, the cell line and the toxicological end-point Standard procedure for dissolution in media of nanomaterials,
- Procedure of detection and quantification of nanomaterials
- Standard procedure for determine aggregation (specifically for ecotox, whether water column- or benthic organisms should be given priority)
- Choice of adapted cell lines and standard procedure
- to use a set of early-warning and sensitive biomarkers (oxidative-stress, genotoxicity, neurotoxicity, behaviour, reprotoxicity).
- the integration of individual biomarker responses into simple indices for ranking the ecotoxicity of NPs.
- Etc.

The underlying idea is to hierarchies the tests to be performed according to specific parameters.

Toxicological Test

In order to reduce the time and the number of toxicological test, some tests will be necessarily performed in first instance like toxicokinetic in order to determine with the pre-screening test results if further testing is needed. Here after is summarized the prioritisation of the toxicological testing.

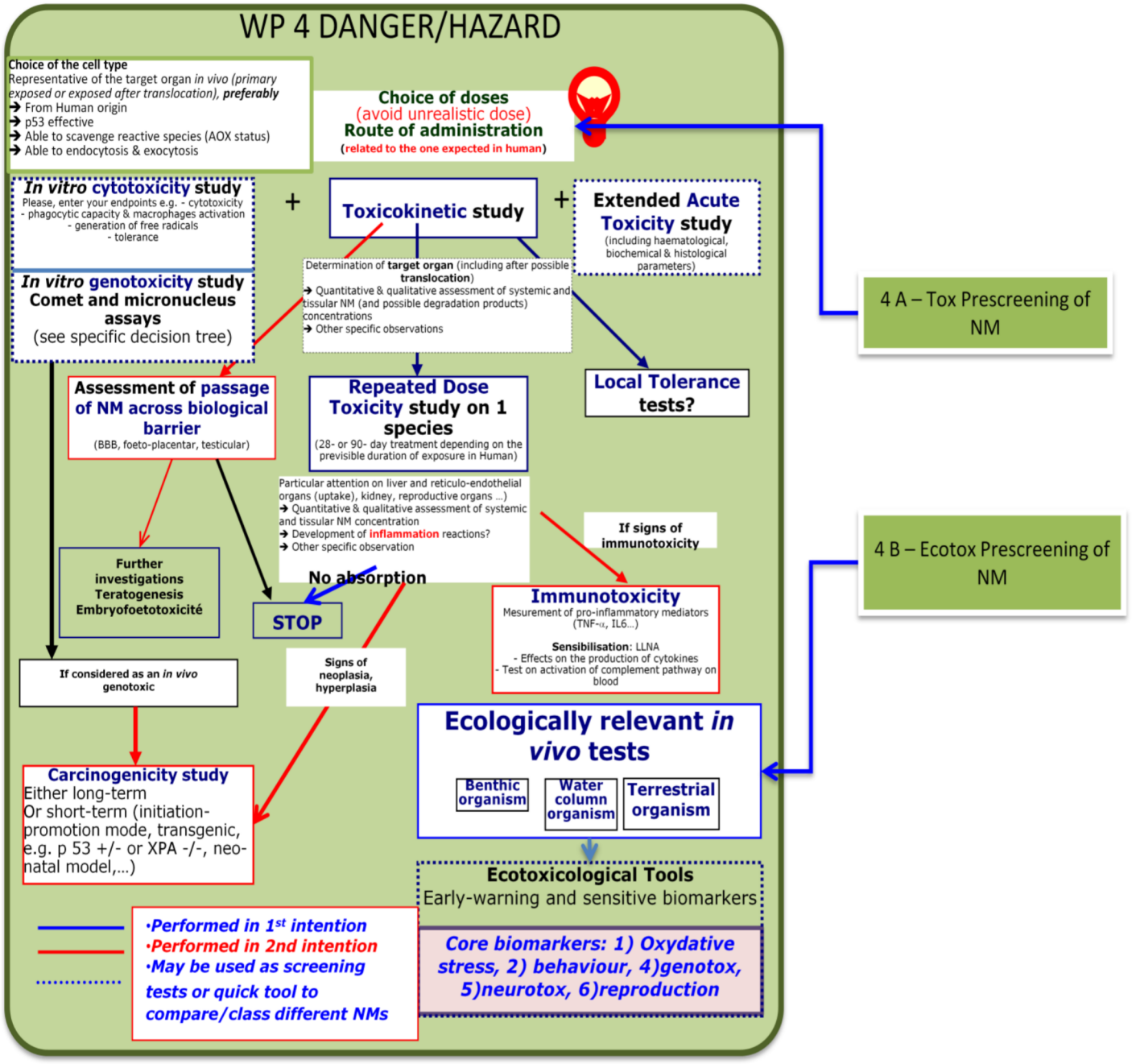


Figure 8: toxicology and ecotoxicology decision tree.

Among French expert involve in this project the decision of leaving here the *in vitro* cytotoxicity study and *in vitro* genotoxicity study or to put them just before or inside the pre-screening 4A test battery is not taken yet.

Scientific Content:

- Toxicity acute, subacute (28d) , subchronic (90d), and chronic) tests, required under

REACh Regulation both for the unprioritized and prioritized substances for phase-in and non phase in substances have to be proposed,
- Unambiguous toxicological test protocols.
- Current modes of delivery of nanoparticles in actual tests designed to reflect relevant exposure scenarios are not reproducible and therefore need further evaluation.
- To develop whole body and nose only In-vivo inhalation protocols by inhalation of a NP aerosol formed from a dry powder,
- develop exposure protocols for the validation of predictive methods (in-vivo tests for fast screening studies),
- to be able to make in-vivo and in-vitro studies for either screening or hazard characterization
- evaluate in vivo testing of short exposure duration compared to longer exposure duration
- the relationships between nanomaterial properties and toxicity
- to characterize a "good nanomaterial dispersion" in relation to the reality of human exposition (avoiding or not agglomeration, using or not artificial dispersants, etc. .

Ecotoxicological Test

Need of a decision tree? Yes

Current approaches to assess the ENP's safety are based on classical ecotoxicology approaches, which are not fully adequate in terms of exposure routes, duration or selected species.

In order to select the best ecotoxicological tests (species, exposure medium), pre-screening tests are essential to determine particularly the state of dispersion/aggregation/settling state of nanomaterials in exposure medium. If aggregation/sedimentation occurs in aquatic environment a minor part of ENP's will be bioavailable for direct uptake by planktonic organisms while the major part will interact with benthic organisms after settling.

Scientific content:

- Need to develop standardized ecotoxicity test protocols,
- Need to conduct experiments in realistic environmental concentrations:
  - Low doses as indicated by Predicted Environmental Concentrations of ENP's arising from use in consumer products
  - Chronic exposure: Long-term studies are needed, not only short-term tests. Duration of exposures need to be reconsidered and include the temporal scales involved in ENP fate.
  - Complex environments (aqueous, sediments, soils)
  - Mesocosm experiments: differences have been observed between laboratory studies and field ecosystem experiments.
- Ecologically relevant *in vivo* models of several different species (e.g. fish, bivalves, crustaceans, worms, …) since playing an important role in the functioning of ecosystems with different biological traits should be considered
- Need to progress with the relationships between nanomaterial physico-chemical properties (aggregation, surface modifications, dissolution mechanisms, redox processes) and ecotoxicological effects
- How are particles changed by organisms after uptake?
- Need to link effects to better exposure characterization. More studies on bioavailability, bioaccumulation, food chain transfer and organism life histories in relation to the routes of exposure (water, sediment, soil, diet).

Annexe 12 : Liste de plateformes d'analyses dédiées aux nanomatériaux développées actuellement en France

- **NanoID** - Projet Equipex

Porteur du Projet : LITEN (CEA Grenoble)

Partenaires : CEREGE (CNRS-Aix-Marseille Université) ; LCP (CNRS-Aix-Marseille Université) ; U 959 (INSERM) ; IsTERRE (CNRS-Université J Fourier) ; LSA-CIME (ANSES)

https://www.cerege.fr/spip.php?article138

- **PFNC Minatec - CEA Grenoble**

http://www.minatec.org/recherche/developper-nouvelles-competences-en-caracterisation

- **CARMEN du LNE**

https://www.lne.fr/fr/actualites/popup_actu/2013/actu.asp?titre=plate-forme-carmen

- **Pôle nano de l'INRS**

http://www.inrs.fr/accueil/footer/presse/cp-pole-nano.html

- **Plateforme Nano : Institut Jean Lamour**

http://ijl.univ-lorraine.fr/la-recherche/centres-de-competences.html

- **Plateforme nanosécurité de l'Inéris**

http://www.ineris.fr/centredoc/cp-halle-nano-1355847867.pdf

- **La Plate-forme NanoSécurité (PNS) - CEA Grenoble**

http://www.cea.fr/presse/liste-des-communiques/inauguration-de-la-plate-forme-nanosecurite-a-gr-123729

- **Centre de micro caractérisation Raimond Castaing - UMS 3623 -**

http://ccarcastaing.fr/

Annexe 13 : Revue des normes ISO publiées sous la responsabilité directe du ISO/TC 229 (mars2014)

ISO/TR 11360:2010	Nanotechnologies -- Méthodologie de classification et catégorisation des nanomatériaux
ISO/TS 11308:2011	Nanotechnologies -- Caractérisation des nanotubes en carbone monofeuillet par analyse thermogravimétrique
ISO/TS 11251:2010	Nanotechnologies -- Caractérisation des composés volatils dans les nanotubes de carbone à simple paroi (SWCNT) utilisant l'analyse des gaz émis par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
ISO/TR 10929:2012	Nanotechnologies -- Caractérisation des échantillons de nanotubes en carbone multifeuillets (MWCNTs)
ISO/TS 10868:2011	Nanotechnologies -- Caractérisation des nanotubes à simple couche de carbone par utilisation de la spectroscopie d'absorption UV-Vis-NIR
ISO/TS 80004-8:2013	Nanotechnologies -- Vocabulaire -- Partie 8: Processus de nanofabrication
ISO/TS 80004-7:2011	Nanotechnologies -- Vocabulaire -- Partie 7: Diagnostics et thérapies pour les soins de santé
ISO/TS 80004-6:2013	Nanotechnologies -- Vocabulaire -- Partie 6: Caractérisation des nano-objets
ISO/TS 80004-5:2011	Nanotechnologies -- Vocabulaire -- Partie 5: Interface nano/bio
ISO/TS 80004-4:2011	Nanotechnologies -- Vocabulaire -- Partie 4: Matériaux nanostructurés
ISO/TS 80004-3:2010	Nanotechnologies -- Vocabulaire -- Partie 3: Nano-objets en carbone
ISO/TS 10867:2010	Nanotechnologies -- Caractérisation de nanotubes de carbone monofeuillet en utilisant la spectroscopie de photoluminescence dans le proche infra-rouge
ISO/TS 80004-1:2010	Nanotechnologies -- Vocabulaire -- Partie 1: Termes "coeur"
IEC/TS 62622:2012	Grilles artificielles utilisées en nanotechnologie -- Description et mesurage des paramètres de qualité dimensionnelle
ISO 29701:2010	Nanotechnologies -- Essai de détection d'endotoxines sur des échantillons de nanomatériaux pour des systèmes in vitro -- Essai au lysat d'amébocytes de Limule (LAL)
ISO/TS 27687:2008	Nanotechnologies -- Terminologie et définitions relatives aux nano-objets -- Nanoparticule, nanofibre et nanofeuillet
ISO 10808:2010	Nanotechnologies -- Caractérisation des nanoparticules dans les chambres d'inhalation par exposition pour les essais de toxicité par inhalation
ISO/TS 17200:2013	Nanotechnologies -- Nanoparticules sous forme de poudre --

	Caractéristiques et mesures
ISO 10801:2010	Nanotechnologies -- Génération de nanoparticules de métal pour essais de toxicité par inhalation en utilisant la méthode de condensation/évaporation
ISO/TS 16195:2013	Nanotechnologies -- Directives de développement de matériaux d'essai représentatifs constitués de nano-objets sous forme de poudre sèche
ISO/TR 14786:2014	Nanotechnologies -- Considérations concernant le développement de la nomenclature chimique de nano-objets choisis
ISO/TS 14101:2012	Caractérisation de surface des nanoparticules d'or pour criblage de toxicité spécifique de nanomatériau: méthode FT-IR
ISO/TS 13830:2013	Nanotechnologies -- Lignes directrices pour l'étiquetage volontaire des produits de consommation contenant des nano-objets manufacturés
ISO/TR 13329:2012	Nanomatériaux -- Préparation des feuilles de données de sécurité des matériaux (MSDS)
ISO/TS 13278:2011	Nanotechnologies -- Dosage des impuretés dans les nanotubes en carbone (CNTs) par spectroscopie de masse à plasma induit (ICP-MS)
ISO/TR 13121:2011	Nanotechnologies -- Évaluation des risques associés aux nanomatériaux
ISO/TR 13014:2012/Cor 1:2012	
ISO/TR 13014:2012	Nanotechnologies -- Directives relatives à la caractérisation physico-chimique des nano-objets manufacturés soumis aux essais toxicologiques
ISO/TS 10798:2011	Nanotechnologies -- Caractérisation des nanotubes de carbone à simple paroi par microscopie électronique à balayage et spectroscopie à dispersion d'énergie
ISO/TS 12901-2:2014	Nanotechnologies -- Gestion du risque professionnel appliquée aux nanomatériaux manufacturés -- Partie 2: Utilisation de l'approche par bandes de dangers
ISO/TS 12901-1:2012	Nanotechnologies -- Management du risque professionnel relatif aux nanomatériaux manufacturés -- Partie 1: Principes et approches
ISO/TR 12885:2008	Nanotechnologies -- Pratiques de sécurité dans les arrangements professionnels relatifs aux nanotechnologies
ISO/TS 12805:2011	Nanotechnologies -- Spécifications de matériaux -- Lignes directrices de spécification des nano-objets
ISO/TR 12802:2010	Nanotechnologies -- Modèle de cadre taxinomique pour utilisation dans le développement de vocabulaires -- Concepts de base
ISO/TS 12025:2012	Nanomatériaux -- Quantification de la libération de nano-objets

	par les poudres par production d'aérosols
ISO/TS 11937:2012	Nanotechnologies -- Dioxyde de titane à la nano-échelle sous forme de poudre -- Caractéristiques et mesurage
ISO/TS 11931:2012	Nanotechnologies -- Carbonate de calcium à la nano-échelle sous forme de poudre -- Caractéristiques et mesurage
ISO/TS 11888:2011	Nanotechnologies -- Caractérisation des nanotubes en carbone multicouches -- Facteurs de forme mésoscopique
ISO/TR 11811:2012	Nanotechnologies -- Directives relatives aux méthodes de mesure en nano- et microtribologie
ISO/TS 10797:2012	Nanotechnologies -- Caractérisation des nanotubes de carbone monofeuillet par microscopie électronique à transmission

Annexe 14 : Revue des publications disponibles de l'OCDE (mars 2014)

Il s'agit des publications[117] issues du groupe de travail sur les nanomatériaux manufacturés (GTNM) de l'OCDE dont l'objectif est de partager la mise à jour des connaissances développées au sein des activités du GTNM et plus largement de l'OCDE.

No. 40	ENV/JM/MONO(2014)1 ENV/JM/MONO(2014)1/ADD	Ecotoxicology and Environmental Fate of Manufactured Nanomaterials: Test Guidelines
No. 39	ENV/JM/MONO(2013)17	Environmentally Sustainable Use of Manufactured Nanomaterials - Workshop held on 14 September 2011 in Rome, Italy
No. 38	ENV/JM/MONO(2013)18	Co-Operation on Risk Assessment: Prioritisation of Important Issues on Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials - Final Report
No. 37	ENV/JM/MONO(2013)2	Current Developments on the Safety of Manufactured Nanomaterials - Tour de Table at the 10th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials
No. 36	ENV/JM/MONO(2012)40	Guidance on Sample Preparation and Dosimetry for the Safety Testing of Manufactured Nanomaterials
No. 35	ENV/JM/MONO(2012)14	Inhalation Toxicity Testing: Expert Meeting on Potential Revisions to OECD Test Guidelines and Guidance Document
No. 34	ENV/JM/MONO(2012)13	Current Developments on the Safety of Manufactured Nanomaterials - Tour de Table at the 9th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials
No. 33	- ENV/JM/MONO(2012)8	Important Issues on Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials
No. 32	ENV/JM/MONO(2011)54 s	National Activities on Life Cycle Assessment of Nanomaterial
No. 31	ENV/JM/MONO(2011)53	Information Gathering Schemes on Nanomaterials: Lessons Learned and Reported Information
No.	30 ENV/JM/MONO(2011)52	Regulated Nanomaterials: 2006-2009
No. 29	ENV/JM/MONO(2011)12	Current Developments/Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials - Tour de Table at the 8th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials
No. 28	ENV/JM/MONO(2010)47	Compilation and Comparison of Guidelines Related to Exposure to Nanomaterials in Laboratories
No. 27	ENV/JM/MONO(2010)46	List of Manufactured Nanomaterials and List of Endpoints for Phase One of the Sponsorship Programme for the Testing of Manufactured Nanomaterials: Revision
No. 26	ENV/JM/MONO(2010)42	Current Developments/Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials, Tour de Table at the 7th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials
No. 25	ENV/JM/MONO(2009)20/REV	Guidance Manual for the Testing of Manufactured Nanomaterials: OECD Sponsorship Programme: First Revision
No. 24	ENV/JM/MONO(2010)25	Preliminary Guidance Notes on Sample Preparation and Dosimetry for the Safety Testing of Manufactured Nanomaterials
No. 23	ENV/JM/MONO(2010)12	Report of the Questionnaire on Regulatory Regimes for

117

		Manufactured Nanomaterials (2010)
No. 22	ENV/JM/MONO(2010)11	OECD Programme on the Safety of Manufactured Nanomaterials 2009-2012 Operational Plans of the Projects
No. 21	ENV/JM/MONO(2010)10	Report of the Workshop on Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials in a regulatory context, held on 16-18 September 2009, in Washington D.C.,United States.
No. 20	ENV/JM/MONO(2010)4	Current Developments/Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de Table at the 6th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials, 28-30 October 2009
No. 19	ENV/JM/MONO(2009)45	Analysis of Information Gathering Initiatives on Manufactured Nanomaterials
No. 18	ENV/JM/MONO(2009)24	Manufactured Nanomaterials: Roadmap for Activities during 2009 and 2010
No. 17	ENV/JM/MONO(2009)23	Current Developments in Delegations and other International Organisations on the Safety of Manufactured Nanomaterials- Tour de Table
No. 16	ENV/JM/MONO(2009)22	Manufactured Nanomaterials: Work Programme 2009-2012
No. 15	ENV/JM/MONO(2009)21	Preliminary Review of OECD Test Guidelines for their Applicability to Manufactured Nanomaterials
No. 14	ENV/JM/MONO(2009)20This document has been updated ENV/JM/MONO(2009)20/rev	Guidance Manual for the Testing of Manufactured Nanomaterials: OECD's Sponsorship Programme
No. 13	ENV/JM/MONO(2009)18	Report of an OECD Workshop on Exposure Assessment and Exposure Mitigation: Manufactured Nanomaterials
No. 12	ENV/JM/MONO(2009)17	Comparison of Guidance on Selection of Skin Protective Equipment and Respirators for Use in the Workplace: Manufactured Nanomaterials
No. 11	ENV/JM/MONO(2009)16	Emission Assessment for Identification of Sources and Release of Airborne Manufactured Nanomaterials in the Workplace: Compilation of Existing Guidance
No. 10	ENV/JM/MONO(2009)15	Identification, Compilation and Analysis of Guidance Information for Exposure Measurement and Exposure Mitigation: Manufactured Nanomaterials
No. 10	ENV/JM/MONO(2009)15	Identification, compilation et analyse de documents d'orientation pour la mesure de l'exposition et la limitation de l'exposition : les nanomatériaux manufacturés
No. 9	ENV/JM/MONO(2009)10	EHS Research Strategies on Manufactured Nanomaterials: Compilation of Outputs
No. 8	ENV/JM/MONO(2009)6	Preliminary Analysis of Exposure Measurement and Exposure Mitigation in Occupational Settings: Manufactured Nanomaterials
No. 7	ENV/JM/MONO(2008)29	Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de Table at the 4th Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials, 11-13 June 2008
No. 6	ENV/JM/MONO(2008)13/REV This document has been updated : ENV/JM/MONO(2010)46	List of Manufactured Nanomaterials and List of Endpoints for Phase One of the OECD Testing Programme
No. 5	ENV/JM/MONO(2008)7	Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de Table at the 3rd Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials, 28-30 November 2007
No. 4	ENV/JM/MONO(2008)2	Manufactured Nanomaterials: Programme of Work 2006-2008

No. 3	ENV/JM/MONO(2007)16	Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 2nd Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials, 25-27 April 2007
No. 2	ENV/JM/MONO(2006)35	Current Developments/ Activities on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Tour de table at the 1st Meeting of the Working Party on Manufactured Nanomaterials, 26-27 October 2006
No.1	ENV/JM/MONO(2006)19	Report of the OECD Workshop on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Building Co-operation, Co-ordination and Communication, 7-8 December 2005

Annexe 15 : Nanogenotox – revue des rapports

Nanogenotox est une action conjointe européenne dont l'un des objectifs était de mettre au point une méthodologie de caractérisation du danger génotoxique robuste, sensible et spécifique en étudiant la génotoxicité *in vitro* et *in vivo* ainsi que la toxicocinétique de 14 nanoparticules (SiO_2, TiO_2 et nanotubes de carbone) utilisable pour déterminer le risque génotoxique liés à l'exposition à des nanomatériaux. Tous les rapports ci-après sont téléchargeables sur le site www.nanogenotox.eu.

DELIVERABLE 2:	Standard operating procedures for characterisation of the selected manufactured nanomaterials types. June 2011, 2168 KB
DELIVERABLE 3:	Final protocol for producing suitable manufactured nanomaterial exposure media. July 2011, 1479 KB
DELIVERABLE 4.1:	Summary report on primary physicochemical properties of manufactured nanomaterials used in NANOGENOTOX. March 2013, 1331 KB
DELIVERABLE 4.2:	Transmission Electron Microscopic characterisation of NANOGENOTOX nanomaterials. March 2013, 3144 KB
DELIVERABLE 4.3:	Crystallite size, mineralogical and chemical purity of NANOGENOTOX nanomaterials. March 2013, 2340 KB
DELIVERABLE 4.4:	Determination of specific surface area of NANOGENOTOX nanomaterials. March 2013, 3644 KB
DELIVERABLE 4.5:	Surface charge, hydrodynamic size and size distribution by zetametry, dynamic light scattering (DLS) and small-angle X-ray scattering (SAXS) in optimized aqueous suspensions for titanium and silicon dioxide. March 2013, 3689 KB
DELIVERABLE 4.6:	Dustiness of NANOGENOTOX nanomaterials using the NRCWE small rotating drum and the INRS Vortex shaker. March 2013, 2028 KB
DELIVERABLE 4.7:	Hydrochemical reactivity, solubility, and biodurability of NANOGENOTOX nanomaterials. March 2013, 2496 KB
DELIVERABLE 5: B	*In vitro* testing strategy for nanomaterials. March 2013, 2794 K
DELIVERABLE 6:	Characterisation of manufactured nanomaterials for their clastogenic/aneugenic effects or DNA damage potentials and correlation analysis. March 2013, 2734 KB
DELIVERABLE 7:	Identification of taget organs and biodistribution including ADME parameters. March 2013, 2959 KB
MILESTONE REPORT 2:	Determination of acute toxicity of TiO_2, SiO_2, and CNT nanomaterials of the NANOGENOTOX Joint Action Plan. June 2012, 492 KB
MILESTONE REPORT 2:	Evaluation of the determination of Ti in tissues. April 2013, 1373 KB
	The final NANOGENOTOX publishable report March 2013 (1975KB)

Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
27-31 avenue du général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr

ISBN : 979-10-286-0004-4 – Dépôt légal : mai 2014 – © Anses Éditions : mai 2014 – Date de publication : mai 2014 – Couverture : Parimage – En couverture : croissance cristalline d'oxyde de zinc - Crédit photo Jean-François Hochepied, Mines-ParisTech