



AEROSIL
1000

10 kg / 12

Dossier

LES NANOMATÉRIAUX, BILAN ET PERSPECTIVES EN SANTÉ ET SÉCURITÉ AU TRAVAIL

❶ Nanomatériaux: un enjeu majeur pour la santé au travail

P. 22

❷ Définir et repérer les nanomatériaux

P. 23

❸ Des effets sur la santé encore mal connus

P. 27

❹ Caractériser les nanomatériaux et mesurer les expositions professionnelles

P. 31

❺ Gestion des risques, une démarche au cas par cas

P. 34

Leur potentiel d'innovation technologique est considérable. La dimension nanométrique de ces matériaux leur confère des propriétés singulières à l'origine de multiples applications, mais aussi de craintes concernant les risques auxquels ils pourraient conduire. L'essor actuel des nanotechnologies accroît le nombre de travailleurs susceptibles d'être exposés et de nombreuses questions subsistent quant à l'évaluation de l'impact des nanomatériaux sur la santé des salariés. Ce dossier présente les enjeux dans le domaine de la prévention des risques associés aux nanomatériaux, les moyens déployés pour trouver des réponses ainsi que l'approche de prévention recommandée dans ce contexte d'incertitude.

NANOMATERIALS: AN OCCUPATIONAL HEALTH AND SAFETY REVIEW AND PROSPECTS –
The innovative potential of nanomaterial technology is considerable. Their nanometric dimension not only endows these materials with unique properties behind multiple applications, but also engenders fears concerning the risks, to which they could lead. Today's nanotechnology boom has increased the number of potentially exposed workers and many questions remain in relation to assessing the impact of nanomaterials on employee health. This document introduces the challenges in the nanomaterial risk prevention field, the means deployed for finding solutions and the recommended prevention approach in this uncertain context.

NANOMATÉRIAUX: UN ENJEU MAJEUR POUR LA SANTÉ AU TRAVAIL

Le développement des nanomatériaux manufacturés implique l'exposition d'une population de travailleurs de plus en plus importante. Le secteur des nanomatériaux emploierait aujourd'hui 300 000 à 400 000 personnes en Europe. En France, plus de 5 000 salariés dans l'industrie et 7 000 chercheurs dans les laboratoires seraient potentiellement exposés. D'où la nécessité de réfléchir aux risques que pourraient présenter ces matériaux et de proposer des solutions de prévention adaptées.

MARTINE
REYNIER
INRS,
Direction
scientifique

Depuis le début des années 2000, les nanotechnologies sont identifiées comme porteuses d'avancées technologiques majeures et des budgets impressionnants de recherche et développement y sont consacrés. Une grande partie des innovations dans ce domaine repose sur la fabrication de nanomatériaux qui possèdent des propriétés spécifiques en raison de la petite taille de leurs particules. À côté des matériaux qui sont utilisés depuis des décennies et dominent encore le marché, tels que le noir de carbone dans les pneumatiques ou la silice amorphe synthétique comme anticoagulant alimentaire, une multiplicité de nouveaux nanomatériaux sont proposés pour des applications novatrices dans le secteur de l'énergie, des transports, du textile, de l'électronique, de la lutte contre la pollution... Il est difficile aujourd'hui d'avoir une analyse exhaustive des applications sur le marché et *a fortiori* de celles qui arriveront à maturité.

Au moment où émergeaient ces nouvelles technologies, les résultats d'études épidémiologiques relatives aux effets des particules ultra-fines d'origine environnementale retenaient l'attention des scientifiques et des médias, contribuant ainsi à sensibiliser le grand public aux risques liés à la pollution particulaire et à provoquer des réactions d'inquiétudes quant à la toxicité éventuelle de ces nouveaux matériaux. Et, comme pour toute technologie, les expositions les plus importantes se rencontrent d'abord sur les lieux de travail.

Évaluer et prévenir les risques

Cette prise de conscience a conduit de nombreux acteurs, industriels, chercheurs, régulateurs, agences, organismes de santé et sécurité au travail à se mobiliser en vue d'évaluer les risques des nanomatériaux. De larges efforts ont été déployés ces dix dernières années dans la recherche et le développement de normes, de guides de bonnes pratiques, de méthodologies d'évaluation et de maîtrise des risques. Des mécanismes se mettent en place pour

favoriser le développement responsable des nanomatériaux: publication d'une définition européenne, décret français sur la déclaration des substances à l'état particulaire, travaux pour adapter les dispositions du règlement REACH aux nanomatériaux... Des progrès ont été réalisés mais la question des risques des nanomatériaux est d'une grande complexité et de nombreuses interrogations n'ont pas encore reçu de réponses satisfaisantes.

Si l'on a pu mettre en évidence un effet de la taille des particules, cela ne signifie pas pour autant que tous les nanomatériaux présentent les mêmes dangers. Il est admis que leurs effets biologiques, tels que leur potentiel inflammatoire en cas d'inhalation, dépendent de diverses propriétés physico-chimiques, en particulier la forme, la réactivité de surface, l'état d'agglomération/agrégation ou la solubilité. Chaque nanomatériau peut donc avoir une toxicité qui lui est propre, certains présentant des risques modérés alors que d'autres sont doués d'une toxicité potentielle inquiétante.

L'évaluation des risques est également confrontée à une connaissance insuffisante des expositions professionnelles. Les études de métrologie ont permis des avancées significatives mais il n'existe pas encore de méthode adaptée pour des mesures de routine en entreprises. Les mesures réalisées dans des laboratoires ou des entreprises ont montré que l'exposition est bien une réalité mais les situations de travail et les expositions correspondantes sont peu documentées.

Des progrès scientifiques et techniques sont donc indispensables pour mieux caractériser et comprendre les risques résultant de l'exposition aux nanomatériaux manufacturés. Les enjeux sont aussi politiques compte tenu des implications économiques et sociétales des nanotechnologies. Dans ce contexte, développer des mesures de prévention adaptées aux situations de travail et aux matériaux considérés, qui évoluent avec l'apparition de nouvelles connaissances, constitue un enjeu majeur pour la santé au travail. ●

Dossier

DÉFINIR ET REPÉRER LES NANOMATÉRIAUX

L'absence de définition des nanomatériaux est rapidement apparue comme une source d'ambiguïté et de confusion, dans le domaine de la prévention des risques comme pour le débat sociétal que les nanotechnologies suscitent. Cependant, l'introduction d'une définition harmonisée des nanomatériaux n'est pas simple. En parallèle, la variété et l'évolution constante de leurs applications rendent le repérage des salariés exposés particulièrement difficile.

MARTINE
REYNIER
INRS,
Direction
scientifique

Les nanotechnologies constituent un domaine technologique vaste et complexe, défini par la manipulation d'objets de taille extrêmement réduite, avoisinant le milliardième de mètre (nanomètre). Elles permettent de produire des matériaux, des composants, des systèmes et de développer des procédés ayant des applications dans des secteurs aussi variés que l'électronique, l'énergie, la protection de l'environnement, la médecine, etc. Dans ce vaste ensemble, les nanomatériaux manufacturés (NM)¹ constituent une famille d'agents chimiques dont les natures, extrêmement diverses, rendent l'évaluation des risques associée d'autant plus difficile. Leur potentiel d'innovation vient du fait que la matière, à cette échelle, possède des propriétés particulières (mécaniques, électriques, optiques, catalytiques, etc.) très différentes de celles de matériaux de même composition chimique mais constitués de particules de plus grande taille. Ces mêmes propriétés, en particulier celles liées à la surface des particules, sont aussi l'objet d'interrogations quant à leurs effets pour la santé.

Il est particulièrement difficile de définir des bornes précises entre le champ « nano » et le champ « micro ». Il est admis par la communauté scientifique que la dimension à laquelle apparaissent des propriétés nouvelles ou améliorées se situerait autour de 100 nm. De nombreuses organisations nationales et internationales ont donc proposé des définitions (cf. encadré 1) pour le terme « nanomatériau ». Elles sont fondées sur la taille des éléments constitutifs (1 à 100 nm), désignés sous le terme de nano-objets, ou encore sur la surface spécifique en volume². Les nano-objets (ou, de manière générique, nanoparticules) ne présentent généralement pas une taille uniforme. C'est pourquoi certaines définitions proposent également un seuil pour leur répartition numérique par taille: au-delà de ce seuil, le matériau est réputé être un nanomatériau (les valeurs proposées se situent entre 0,15 et 50% en nombre). D'un point de vue pratique, mesurer la taille et la répartition par taille nécessite la mise en œuvre de techniques sophistiquées. Or, il n'existe pas encore de méthodes standardisées. Il faut souligner que ces définitions sont fondées sur une catégorisation

ENCADRÉ 1

LES DIFFÉRENTES DÉFINITIONS DES NANOMATÉRIAUX

• **Définition ISO (ISO TS 80004-1):** matériau dont au moins une dimension externe est à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire comprise approximativement entre 1 et 100 nm ou qui possède une structure interne ou de surface à l'échelle nanométrique. Ce terme générique couvre à la fois les nano-objets et les matériaux nanostructurés.

• **Définition de la Commission européenne (Recommandation du 18 octobre 2011):** 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 et 100 nm. Il est indiqué que, 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% peut être remplacé par un seuil inférieur pouvant descendre jusqu'à 1%. Tout matériau qui présente une surface spécifique en

volume supérieure à 60 m²/cm³ est considéré comme relevant de cette définition. Les fullérènes, flocons de graphène et nanotubes de carbone à paroi simple présentant une ou plusieurs dimensions inférieures à 1 nm sont aussi à considérer comme des nanomatériaux. Cette définition doit servir de référence à des fins législatives dans l'UE ou dans les Etats membres. En France, la définition figurant dans le décret relatif à la déclaration annuelle des nanomatériaux lui correspond en substance.



FIGURE I

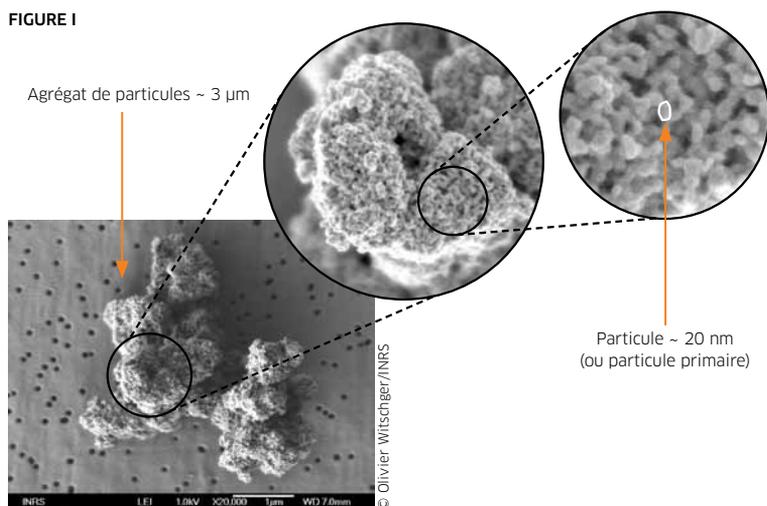


FIGURE I ↑
Illustration
d'un agrégat de
particules de taille
nanométrique
(cas d'un agrégat
de particules
primaires
d'environ 20 nm
de TiO₂)

FIGURE II ↑
Nanotube de
carbone

FIGURE II



par la taille des particules constitutives et n'intègrent aucun élément relatif à la nature chimique ni au danger que pourrait présenter le matériau.

Selon le type de matériau, les nano-objets peuvent avoir différentes formes: plus ou moins sphériques (nanoparticules), plus ou moins plats (feuilletés) ou avec un ratio longueur/diamètre plus ou moins élevé (nanotubes, nanofibres). Ces nano-objets se retrouvent rarement isolés les uns des autres en tant que particules primaires³ mais ont tendance à s'agréger ou à s'agglomérer⁴ en amas dont les dimensions externes peuvent facilement atteindre plusieurs milliers de nanomètres (quelques μm). L'état d'agglomération/agrégation varie notamment en fonction du procédé de fabrication et du milieu où se trouvent les particules (air, liquide biologique, etc.).

Outre leurs caractéristiques structurelles externes, les nanomatériaux peuvent également se distinguer chimiquement. Divers traitements, tels que le recouvrement (« coating ») ou la fonctionnalisation des particules par des polymères ou d'autres molécules peuvent modifier leurs propriétés, conduisant à des matériaux de plus en plus sophistiqués (nanostructures actives susceptibles de répondre à des stimulations externes, dits nanomatériaux de deuxième génération). Tout traitement débouche sur une nouvelle matière dont les propriétés se distinguent fondamentalement de celles de la matière d'origine.

Dossier

ENCADRÉ 2

DÉCLARER, DANS QUELLES CONDITIONS ?

Les articles L 523-1 à L 523-3 du Code de l'environnement prévoient l'obligation de déclarer les quantités et les usages des substances à l'état nanoparticulaire produites, distribuées ou importées en France. Le décret du 17 février 2012 précise à cet effet que chaque fabricant, importateur ou distributeur d'une substance à l'état nanoparticulaire, en l'état ou contenue dans un mélange sans y être liée, ou de matériaux destinés à rejeter cette substance dans des conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation, effectue la déclaration dès lors que la quantité de substance à l'état nanoparticulaire produite, distribuée ou importée dépasse 100 g par an. Les informations à déclarer ont été définies par l'arrêté du 6 août 2012: elles concernent l'identité du déclarant ainsi que l'identité, les propriétés physico-chimiques, la quantité et les usages de la substance. La déclaration est à envoyer avant le 1er mai de chaque année et par voie électronique au Ministre chargé de l'environnement et à l'ANSES (www.r-nano.fr). Au 30 juin 2013, plus de 930 déclarants ont réalisé plus de 3 400 déclarations. Un rapport qui recensera les substances déclarées et leurs usages sera rendu public en novembre 2013.

présentes dans l'atmosphère ou d'origine anthropique (pollution liée à l'activité humaine).

Un repérage difficile

La technologie des nanomatériaux n'est pas nouvelle. En effet, certains NM parmi les plus courants existent depuis plusieurs dizaines d'années et sont produits, pour la plupart, en grande quantité (dioxyde de titane, silice synthétique amorphe, noir de carbone, carbonate de calcium, dioxyde de cérium, oxyde de zinc, argent). D'autres sont plus récents et encore peu utilisés (nanotubes de carbone, fullerènes, graphène...).

Depuis 2005, les enquêtes auprès des entreprises en vue de repérer les populations exposées se sont systématiquement heurtées à la difficulté de ces entreprises à identifier un agent chimique sous forme nanométrique (fiches de données de sécurité non renseignées, personnels non formés à ce repérage). En France, les enquêtes réalisées par l'INRS ont toutefois permis d'établir l'existence d'un vingtain de sites producteurs de nanomatériaux, ce qui représente entre 2 000 et 4 000 salariés potentiellement exposés. À l'exception des nanotubes de carbone, il s'agissait principalement de nanomatériaux déjà bien implantés. En 2010, une enquête dans plus de 1 000 entreprises appartenant aux secteurs de la chimie, des peintures, encres et vernis et de la plasturgie a permis d'estimer à environ 4 700 le nombre de salariés potentiellement exposés dans ces secteurs. Enfin, une étude focalisée sur l'utilisation du dioxyde de titane nanométrique dans les activités liées au BTP a montré une consommation encore modeste dans ce secteur, les expositions se situent principalement dans les établissements produisant des éléments préfabriqués à partir de dioxyde de titane pulvérulent.

Dernièrement, une étude commandée par la Direction générale de la compétitivité de l'industrie et des services (DGCIS) a permis d'identifier 130 à 180 entreprises réellement positionnées sur des activités de recherche et développement ou de commercialisation de nanomatériaux, dont plus de la moitié sont des PME. Un nombre important de start-up, peu visibles, produit des nanomatériaux. Cette enquête semble indiquer que la catégorie des produits innovants (nanotubes de carbone, nanofibres, fullerènes, quantum dots, etc.) en est encore au stade de la pré-industrialisation. Les personnels exposés aujourd'hui à ces produits se trouveraient donc principalement dans les laboratoires de recherche (environ 7 000 personnes) ou dans des start-up.

De nouveaux développements attendus

Il n'en demeure pas moins que la diversité et l'évolution constante des applications des nanomaté-

riaux ainsi que la difficulté de les définir rendent très difficile l'évaluation précise de la population professionnelle exposée. Alors que des développements sont attendus dans de nombreux secteurs, notamment dans le BTP, la chimie, la plasturgie, l'électronique, les industries de l'automobile et de l'aérospatial, l'énergie, la santé, les cosmétiques et les textiles, le système français de déclaration obligatoire des substances à l'état nanoparticulaire (cf. Encadré 2), entré en vigueur le 1^{er} janvier 2013, devrait permettre de mieux connaître les NM et leurs usages et de faciliter le recensement des populations potentiellement exposées.

La question des risques professionnels peut se poser à différents moments du cycle de vie des produits:

- lors de la production: industrie chimique, start-up, laboratoires de recherche et développement;
- lors de leur transformation ou de leur intégration à des produits: laboratoires, industries de formulation et de transformation (par exemple industrie cosmétique, plasturgie, fabrication de peintures);
- lors de l'utilisation des produits qui en contiennent: automobile, BTP par exemple;
- en fin de vie lors du traitement et du recyclage de

NOTES

1. Les nanomatériaux peuvent également être d'origine naturelle ou produits de manière non intentionnelle.

2. Surface spécifique: surface d'une particule ou d'un matériau rapportée à son volume. Une des caractéristiques importantes des nanomatériaux est l'ampleur de leur surface spécifique par unité de volume. Une surface spécifique en volume supérieure à 60 m²/cm³ indique une taille moyenne des particules inférieure à 100 nm.

3. Particules primaires: petits morceaux de matière possédant des limites physiques définies, pouvant se trouver sous forme libre, d'agrégat ou d'agglomérat.

4. Agglomérat: amas de particules (nano-objets ou agrégats) associées par des liaisons physiques faibles (forces de van der Waals par exemple) ou enchevêtrées (cas des nanotubes par exemple). Un agglomérat peut être disloqué sous l'effet d'une faible énergie (agitation, ultrasons). L'aire de la surface externe résultante est similaire à la somme des aires de surface de chacun des composants. Agrégat: amas de particules fortement associées par des liaisons chimiques (liaisons covalentes) ou fusionnées. L'aire de la surface peut être significativement plus petite que la somme des aires de surface calculées de chacun des composants. NOAA: nano-objets, leurs agglomérats et leurs agrégats. Les agglomérats et les agrégats sont aussi appelés particules secondaires.



Parement extérieur préfabriqué de bâtiment en béton photocatalytique (avec inclusion de disques en inox).



© B. Honnert/INRS

ces produits: déchets électroniques par exemple. Dans ces situations, les nanomatériaux peuvent se présenter sous forme de poudre, de suspension colloïdale, de dépôts en surface d'un autre matériau (composant électronique, verre, textile) ou incorporés dans une matrice, généralement un polymère (nanocomposite à base de polycarbonate, polyamide, etc.).

Dans la plupart des applications finales connues aujourd'hui, les nanomatériaux sont soit fixés sur une surface soit inclus dans une matrice. On peut citer à titre d'exemple:

- dioxyde de titane: photocatalyseur, composant de revêtement anti-salissures (vitres autonettoyantes, ciment photocatalytique), peintures et vernis, encres, céramiques, cosmétiques, textiles;
- oxyde de zinc: caoutchouc, ciment, cosmétiques,

produits pharmaceutiques;

- silice synthétique amorphe: agent de renforcement du caoutchouc (pneus), charge (revêtement, dentifrice), agent anticoagulant dans les poudres alimentaires, adjuvant pour béton haute performance;
- dioxyde de cérium: additif pour carburant diesel;
- noir de carbone: agent de renforcement du caoutchouc (pneus), pigment (encres, peintures);
- carbonate de calcium: agent de renforcement (caoutchouc, plastique, papier, revêtements);
- nanoargent: bactéricide (textiles, équipement médical);
- nanotubes de carbone: renforcement mécanique et allègement pour nanocomposites (articles de sport, aérospatial, automobile, textile);
- quantum dots: diagnostic médical. ●

POUR EN SAVOIR +

• B. HONNERT, R. VINCENT - *Production et utilisation industrielle des particules nanostructurées*. INRS, Hygiène et sécurité du travail, ND 2277, 2007.

• B. HONNERT, M. GRZEBYK - *Enquête sur l'utilisation industrielle des nano-objets - Difficulté d'identification par les établissements*, INRS, Hygiène et sécurité du travail, ND 2340, 2011.

• B. HONNERT, G. MATER - *Utilisation du dioxyde de titane nanométrique - cas particulier du BTP*, INRS, Hygiène et sécurité du travail, ND 2367, 2012.

• *Les réalités industrielles dans le domaine des nanomatériaux en France*, Direction Générale de

la Compétitivité de l'Industrie et des Services, 19/06/2012.

• E. GAFFET - *Nanomatériaux: une revue des définitions, des applications et des effets sur la santé. Comment implémenter un développement sûr*. CR Physique 12 (2011), 648-658.

• *Nanotechnologies. Vocabulaire. Partie 1: Termes "Cœur"*, ISO TS80004-1, 2010.

• *Nanotechnologies. Vocabulaire. Partie 2: nano-objets: nanoparticule, nanofibre et nanofeuillet*, ISO TS 80004-2, à paraître.

DES EFFETS SUR LA SANTÉ ENCORE MAL CONNUS

Les données toxicologiques disponibles sont insuffisantes pour établir des conclusions claires sur les effets potentiels des nanomatériaux. Les particules nanométriques auraient un comportement différent et une plus grande réactivité biologique par rapport aux particules micrométriques de même composition chimique. La difficulté à évaluer leur toxicité provient notamment de la diversité des matériaux à étudier et des nombreux paramètres qui conditionnent leur interaction avec le système biologique.

STÉPHANE BINET
INRS,
département
Polluants
et santé

STÉPHANE MALARD
INRS,
département
Etudes et
assistance
médicales

MARTINE REYNIER
INRS,
Direction
scientifique

Les dangers pour la santé des particules ultrafines provenant de la pollution atmosphérique ou provenant de processus de soudage sont connus depuis longtemps. Les études épidémiologiques ou les essais chez l'homme en condition d'exposition contrôlée suggèrent notamment la possibilité de survenue d'effets respiratoires et cardiovasculaires. Des études épidémiologiques ont été conduites sur des salariés exposés au noir de carbone ou au dioxyde de titane mais il est difficile d'en tirer des conclusions car la taille des poussières n'y est jamais clairement établie. Il n'existe donc quasiment aucune étude chez l'homme qui considère les effets spécifiques des nanomatériaux. Ces études sont aujourd'hui confrontées à plusieurs problèmes : connaissance insuffisante de l'exposition, méconnaissance des effets précoces à mesurer et difficultés d'accès aux entreprises.

En France, le dispositif de surveillance des personnes exposées professionnellement aux nanomatériaux (EpiNano), mis en place par l'Institut national de veille sanitaire (InVS), pourrait constituer la base de futures études épidémiologiques. Ce dispositif prévoit dans un premier temps l'enregistrement des travailleurs potentiellement exposés, après repérage des entreprises œuvrant dans le domaine des nanomatériaux, identification des types de nanomatériaux produits ou utilisés et évaluation de l'exposition à ces nanomatériaux de manière qualitative ou semi-quantitative. Ensuite, une étude de cohorte prospective permettra d'exercer un suivi généraliste des éventuels effets sanitaires à moyen et long termes et d'étudier un lien avec l'exposition. Pour débiter, le dispositif de surveillance sera limité à quelques nanomatériaux prioritaires (tels que le dioxyde de titane et les nanotubes de carbone) sous forme de poudres. Par la suite, il pourra être étendu à d'autres nanomatériaux.

La toxicité expérimentale des nanomatériaux a quant à elle fait l'objet de nombreux travaux de

recherche, mais les résultats sont le plus souvent difficiles à interpréter et à comparer : études *in vitro* réalisées sur des modèles cellulaires difficilement extrapolables à l'homme, voie d'exposition non représentative de l'exposition professionnelle dans de nombreuses études *in vivo* (peu d'études se rapportent à l'inhalation alors que c'est la voie la plus préoccupante pour les travailleurs), courte période d'exposition, caractérisation insuffisante des nanomatériaux testés...

Ces travaux ont toutefois montré qu'au-delà de la nature chimique qui joue bien sûr un rôle important, les effets des nanomatériaux au niveau moléculaire, cellulaire et organique sont conditionnés par leurs caractéristiques physico-chimiques. La taille et la distribution granulométrique des particules, leur degré d'agglomération et d'agrégation, leur capacité à produire des molécules oxydantes, leur forme, leurs caractéristiques de surface et leur solubilité dans les fluides biologiques sont des déterminants essentiels de leur toxicité.

Des propriétés de surface particulières

Les nano-objets présentent des propriétés de surface particulières (charge électrique, porosité, structure cristalline...) qui influencent leur interaction avec leur environnement. Ils peuvent adsorber à leur surface des macromolécules présentes dans les milieux biologiques qui forment une couronne protéique et lipidique susceptible d'influencer leur pénétration dans les cellules, le franchissement des barrières biologiques, la distribution des particules dans l'organisme et leurs effets. L'avancée des recherches dans ce domaine souligne ainsi, qu'au-delà des caractéristiques intrinsèques des nanomatériaux, il convient de tenir compte également de l'environnement biologique dans lequel ils se trouvent, ce qui ajoute un niveau supplémentaire de complexité. Enfin, des modifications intentionnelles de la surface, notamment par recouvrement des particules ou fonctionnalisation, peuvent venir moduler ces interactions.



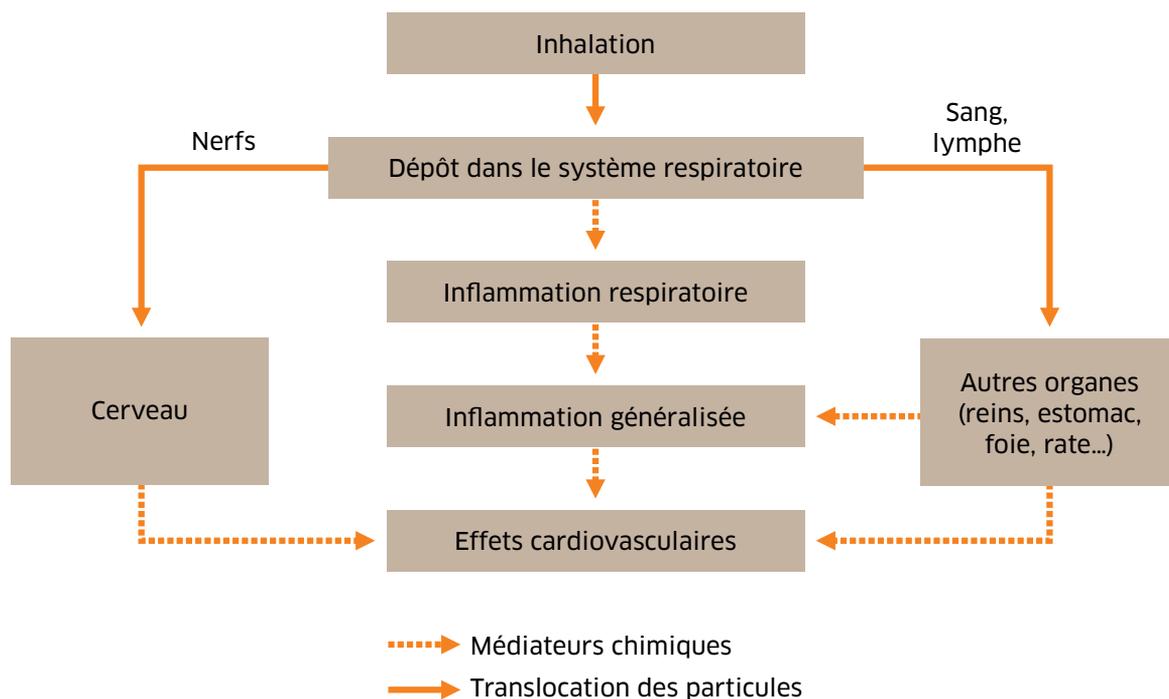


FIGURE III →
Effets potentiels
de nano-objets
inhalés sur
l'organisme

En milieu professionnel, l'inhalation et le contact cutané sont les principales voies de contamination possibles. Les premiers travaux portant sur la pénétration de nanomatériaux insolubles (notamment le dioxyde de titane) à travers la peau semblent plutôt indiquer qu'elle est peu probable, sauf si la couche cornée de la peau est endommagée. L'inhalation est la voie prédominante de pénétration dans l'organisme. Les nano-objets, une fois inhalés, peuvent être soit exhalés soit déposés dans l'une des régions de l'arbre respiratoire. Il existe des modèles théoriques permettant de connaître la probabilité de dépôt des particules inhalées en fonction de leur taille. Les particules de taille comprise entre 10 et 100 nm se déposent majoritairement dans les alvéoles pulmonaires, dans une proportion nettement supérieure à celle des particules micrométriques. Les particules plus petites, quant à elles, se déposent principalement dans les voies aériennes supérieures et, dans une moindre mesure, dans la région trachéo-bronchique.

Devenir dans l'organisme

La taille des particules conditionne leur site de déposition mais également l'efficacité des systèmes de clairance pulmonaire¹. Au niveau des alvéoles, ce sont généralement des cellules épuratrices, les macrophages, qui prennent en charge l'élimination des contaminants insolubles ou peu solubles par un mécanisme de phagocytose². Or, la capacité de phagocytose de ces macrophages est plus faible vis-à-vis des nanoparticules que vis-à-vis des particules plus grosses. Il peut en résulter une accumulation importante des nano-objets dans

les alvéoles pulmonaires, susceptible de causer une inflammation pouvant conduire à long terme au développement de pathologies pulmonaires.

S'agissant de nano-objets solubles, ils pourront être éliminés totalement ou partiellement par un processus de dissolution. La formation d'ions solubles (par exemple des ions Zn^{2+} à partir de nanoparticules d'oxyde de zinc) peut entraîner des effets spécifiques au niveau du poumon ou à distance de celui-ci quand les ions sont transférés dans la circulation sanguine. Par dissolution totale, les effets sont alors plus liés à la toxicité intrinsèque des solutés qu'à la dimension nanométrique des particules.

Par ailleurs, il a été montré que les nanoparticules ont, dans certains cas, la capacité de traverser les barrières tissulaires considérées comme peu perméables. Une fois inhalées, elles pourraient traverser la paroi alvéolaire, migrer vers la plèvre, les structures ganglionnaires, rejoindre les systèmes sanguin et lymphatique et atteindre différents organes comme la rate, le foie, le cœur, le système nerveux central ou les os. Certains nanomatériaux, comme l'oxyde de manganèse ou le dioxyde de titane, déposées au niveau nasal, pourraient migrer et s'accumuler dans certaines parties du cerveau après passage de la barrière hémato-encéphalique. À composition chimique et forme identiques, la réduction de la taille des particules entraîne une augmentation de leur surface spécifique et du nombre de groupements réactifs susceptibles d'interagir avec les milieux biologiques. Plusieurs études ont ainsi montré que, à dose équivalente en masse et forme cristalline identique, une substance

reconnue comme peu toxique, le dioxyde de titane, entraîne beaucoup plus d'effets inflammatoires pulmonaires sous forme nanométrique que sous forme micrométrique.

De plus, certaines nanoparticules, en particulier les oxydes métalliques, peuvent produire des espèces réactives de l'oxygène (EROs, encore appelées radicaux libres) à leur surface ou induire leur production par les cellules. De cette situation peuvent résulter des phénomènes toxiques. L'induction d'un stress oxydant est sans doute un paramètre critique expliquant en partie la toxicité des nanoparticules: le lien entre la capacité des nanoparticules à produire des espèces oxydantes *in vitro* et la survenue d'effets inflammatoires *in vivo* a clairement été mis en évidence dans le cas de différentes nanoparticules.

Enfin, indépendamment de leur nature chimique, la forme des nano-objets est un facteur déterminant de leur activité biologique. Plusieurs études *in vivo* ont comparé les effets de nanoparticules de dioxyde de titane et de carbone sous forme fibreuse et sphérique et ont conclu qu'à doses équivalentes, la forme fibreuse génère plus d'effets inflammatoires. Le ratio longueur/diamètre très élevé des nanotubes de carbone associé à leur biopersistance³ soulève des inquiétudes sur leur capacité à provoquer des réactions pulmonaires similaires à celles induites par l'amiante.

L'ensemble des données disponibles dans la littérature montre ainsi qu'il n'est pas possible d'émettre une hypothèse générale sur la toxicité des nanomatériaux. Chaque nanomatériau, y compris pour une même composition chimique, possède un profil toxicologique qui lui est propre et doit être évalué au cas par cas. Il est à ce jour impossible de prédire *a priori* les effets potentiels d'un nanomatériau du fait de la multiplicité des paramètres influençant la toxicité.

Nanotoxicologie

Les besoins de recherche sur la toxicité des nanomatériaux sont donc considérables et de nombreux travaux sont en cours. Des réponses sont attendues en priorité pour les questions suivantes:

- quels sont les effets toxiques par inhalation (voie représentative des expositions professionnelles), en particulier après une exposition prolongée? Les études par inhalation chez l'animal de laboratoire apparaissent à cet égard appropriées;
- quelle influence ont les différents paramètres physico-chimiques des nanomatériaux sur leur activité biologique? Il s'agit de comprendre les mécanismes d'action et à long terme, de proposer de nouvelles approches pour prédire les effets toxicologiques et permettre le développement de produits plus sûrs;
- quel est le paramètre (métrique) le mieux corrélé



© Gaël Kerbaol/INRS

avec les effets observés: concentration en masse, nombre de particules, surface...?

- quelle est la capacité de migration des nanoparticules du poumon vers d'autres organes ou compartiments biologiques tels que le sang, le cœur et le cerveau et quels sont les réponses systémiques induites (action sur le système cardio-vasculaire ou le système nerveux central)?
- quelle est la pénétration des nanoparticules insolubles au travers d'une peau saine, les résultats des études publiées ne permettant pas de l'exclure complètement? ●

1. *Clairance pulmonaire*: mesure de la capacité du poumon à se débarrasser d'une substance (quantité de substance éliminée par unité de temps).

2. *Phagocytose*: mécanisme qui permet à certaines cellules spécialisées (macrophages, granulocytes neutrophiles) l'ingestion de particules étrangères.

3. *Biopersistance*: caractéristique se rapportant à la durée de séjour ou de rétention d'une particule dans un tissu ou un organe. La biopersistance est une notion qui dépend de plusieurs paramètres: solubilité dans le milieu biologique, potentiel d'épuration, dimension et composition des particules ou des fibres, etc.

Dans les laboratoires de recherche, les travailleurs manipulant des nanomatériaux peuvent être exposés à des risques.

POUR EN SAVOIR +

- *Les effets sur la santé liés aux nanoparticules*, IRSST, rapport R-558, 2^e édition, 2008.
- *Dioxyde de titane* - Fiche toxicologique n° 291, INRS, 2013.
- O. BOUTOU-KEMPF - *Éléments de faisabilité pour un dispositif de surveillance épidémiologique des travailleurs exposés aux nanomatériaux intentionnellement produits*. Rapport InVS, 2011.
- *Occupational exposure to titanium dioxide*. Current Intelligence Bulletin 63, DHHS (NIOSH) publication N° 2011-160, 2011.
- *Occupational exposure to carbon nanotubes*. Current Intelligence Bulletin 65, DHHS (NIOSH) publication N° 2013-145, 2013.



FOCUS SUR... les effets potentiels sur la santé de deux nanomatériaux insolubles: le dioxyde de titane ultra-fin et les nanotubes de carbone

• **Le dioxyde de titane** existe sous différentes formes, essentiellement des formes sub-microniques (TiO₂ fin ou pigmentaire) et des formes nanométriques (TiO₂ ultra-fin). Le TiO₂ ultra-fin est l'un des nanomatériaux les plus utilisés. Il est commercialisé soit sous sa forme originale soit, cas le plus courant, sous des formes modifiées après traitement de la surface des particules.

Le dioxyde de titane a été longtemps considéré comme une matière inerte, insoluble et peu toxique, à classer parmi les poussières réputées sans effet spécifique. Toutefois, le passage de la matière à des dimensions de plus en plus fines fait apparaître des propriétés nouvelles qui peuvent modifier l'activité biologique.

De nombreuses études toxicologiques par instillation intratrachéale d'une dose unique ou par inhalation à doses répétées ont montré l'apparition d'effets pulmonaires inflammatoires, plus marqués avec le TiO₂ ultra-fin qu'avec le TiO₂ fin. Ces effets sont dose-dépendants lorsque la dose administrée est exprimée en surface et leur intensité dépend de nombreux paramètres: niveau et durée de l'exposition, taille, structure cristalline, caractéristiques de surface des particules.

Dans les études au long cours menées chez des rongeurs exposés par inhalation, le TiO₂ ultra-fin entraîne une inflammation pulmonaire persistante et une augmentation de la fréquence des tumeurs pulmonaires à des doses particulièrement élevées. Ces observations ont conduit le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) à classer le dioxyde de titane dans le groupe 2B des agents possiblement cancérigènes pour l'homme en raison de preuves suffisantes issues de l'expérimentation animale. En revanche, les données épidémiologiques chez l'homme ne permettent pas de conclure.

Pour de nombreux auteurs, l'action cancérigène ne serait pas un effet spécifique du matériau mais un effet générique des particules peu solubles et faiblement toxiques, lié à un mécanisme de génotoxicité secondaire (ou indirecte) associée à une inflammation persistante apparaissant à des doses suffisamment élevées. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

• **Les nanotubes de carbone** (NTC) sont une forme cristalline du carbone dont la structure peut être représentée par un ou plusieurs feuillets de graphène enroulés sur eux-mêmes ou les uns autour des autres (monofeuillet ou multifeuillets). Le diamètre de ces cylindres varie du nanomètre à quelques dizaines de nanomètres (100 nm) et leur longueur du micromètre

à plusieurs millimètres. Ces dimensions leur confèrent un rapport d'élongation (longueur sur diamètre) élevé. Il existe de nombreuses variétés de NTC qui diffèrent par le nombre de feuillets, la taille, la composition (présence de résidus de catalyseur métallique, fonctionnalisation). Ils sont déjà utilisés dans un certain nombre d'applications et présentés comme des nanomatériaux particulièrement prometteurs en termes d'innovations technologiques.

Les NTC ont déjà fait l'objet de nombreuses études toxicologiques indiquant qu'ils constituent une source de préoccupation sérieuse pour la santé en cas d'inhalation. Les données disponibles comprennent notamment des études de biocinétique, des études subchroniques (90 jours) par inhalation et des études conduites par d'autres voies avec des durées d'exposition variables. Certaines études chez l'animal ont montré que les NTC (mono et multifeuillets) peuvent atteindre les alvéoles, pénétrer l'interstitium pulmonaire et atteindre le tissu subpleural. Le passage vers l'espace intrapleurale est rapporté uniquement pour les nanotubes multifeuillets. Plusieurs études chez des rongeurs ont mis en évidence des effets pulmonaires à des doses massiques relativement faibles, incluant inflammation, granulomes et fibrose. Ces effets apparaissent rapidement et persistent ou progressent après la fin de l'exposition. Ils sont observés quel que soit le type de NTC, purifié ou non. L'état d'agglomération semble être un déterminant important qui conditionne le site de déposition et la réponse pulmonaire. Dans les études où les NTC étaient comparés à d'autres matériaux fibrogéniques (silice, amiante, noir de carbone), les effets des NTC étaient similaires ou supérieures à ceux de ces matériaux.

Par ailleurs, il a été montré que l'injection d'une dose unique par voie intrapéritonéale induit chez les rongeurs des mésothéliomes. Ces effets sont observés avec des nanotubes multifeuillets de longueur supérieure à 5 µm et présentant une structure rigide, suggérant un mode d'action cancérigène de type « fibre » pour certains NTC.

L'extrapolation de ces résultats à l'homme reste difficile. Il n'est pas possible en l'état actuel des connaissances de conclure sur les effets à long terme par inhalation des NTC. Des études complémentaires par cette voie sont nécessaires afin, notamment, de comprendre les facteurs qui peuvent jouer un rôle dans la genèse de cancers (biopersistance, dimensions, état d'agglomération...). Les résultats concernant la génotoxicité des NTC restent contradictoires et méritent également d'être approfondis. ●

CARACTÉRISER LES NANOMATÉRIAUX ET MESURER LES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES

La caractérisation des émissions et des expositions potentielles sur les lieux de travail lors d'opérations mettant en œuvre des nanomatériaux est une démarche nécessaire pour évaluer les risques et contrôler l'efficacité des mesures techniques de prévention. Elle passe par le développement d'instruments adaptés à une utilisation de terrain et d'une stratégie de mesurage harmonisée, applicable par les préventeurs en entreprises.

SÉBASTIEN
BAU,
OLIVIER
WITSCHGER
INRS,
département
Métrologie
des polluants

MARTINE
REYNIER
INRS,
Direction
scientifique

La caractérisation physico-chimique des nanomatériaux (poudres, aérosols, suspensions) est essentielle, que ce soit pour s'assurer de leur état nanoparticulaire en relation avec une définition réglementaire, comprendre les mécanismes de toxicité ou pour évaluer l'exposition au poste de travail. Les paramètres auxquels il convient de s'intéresser sont nombreux: taille et morphologie des particules, distribution granulométrique, état d'agglomération/d'agrégation, densité, surface spécifique, composition chimique, forme cristalline, réactivité de surface, pulvéulence... Pour toutes ces caractéristiques, il est urgent de disposer de méthodes de mesure fiables pouvant répondre aux exigences réglementaires et, à terme, être intégrées dans des documents de référence. De nombreuses équipes de recherche fondamentale ou appliquée travaillent au développement de ces méthodes qui reposent pour certaines sur le couplage de techniques relativement récentes. On retiendra les travaux d'analyse au microscope électronique qui ont pour objectif la caractérisation dimensionnelle et morphologique, indispensable pour déterminer le caractère « nano » d'une poudre ou d'un prélèvement atmosphérique. Un autre paramètre clé est la surface spécifique qui pourrait constituer un critère de toxicité potentielle. Pour caractériser une poudre, la méthode traditionnelle BET¹ par adsorption de gaz est couramment utilisée. En revanche, il n'existe à ce jour aucune méthodologie pour quantifier ce paramètre sur des nanoaérosols. Dans le champ de la santé au travail, la pulvéulence² des nanomatériaux en poudre est considérée comme un critère pour l'évaluation des risques. Des méthodes visant à quantifier ce facteur sont en cours de développement. Il s'agira au final d'élaborer une approche harmonisée permettant de classer les poudres en fonction de leur propension à l'émission d'un aérosol.

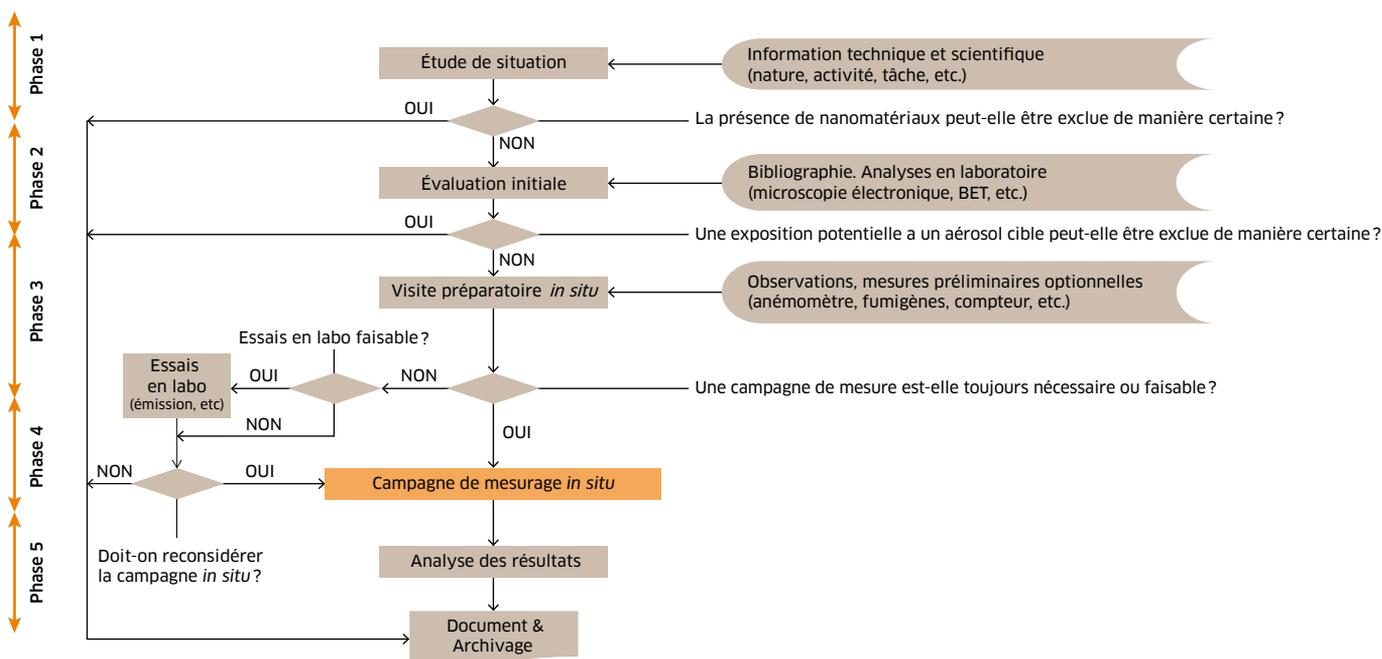
Paramètres à mesurer pour caractériser un nanoaérosol

Compte tenu des connaissances encore insuffisantes, il n'existe pas à ce jour de définition normative précisant la gamme de tailles des particules à prendre en compte pour caractériser les nanomatériaux dispersés dans l'air. Toutefois, il est raisonnable de considérer la gamme de taille sub-micronique dans son ensemble (diamètre équivalent < 1 000 nm) afin de prendre en compte aussi bien les nano-objets individuels que les agrégats et les agglomérats.

Si la détermination des fractions inhalable, thoracique et alvéolaire constitue une amélioration dans le domaine de l'évaluation des expositions, elle n'est pas complètement satisfaisante puisque l'existence de différences entre fraction pénétrante et fraction déposée dans une même région de l'appareil respiratoire engendre des biais plus ou moins importants en termes d'évaluation des doses. Pour l'évaluation de l'exposition aux nanoaérosols, il est ainsi nécessaire d'intégrer un critère de dépôt et non de pénétration dans un compartiment respiratoire. En pratique, ceci peut être fait par le biais de mesurages adaptés (granulométrie, concentration) et d'un calcul de dépôt à l'aide d'un modèle, comme par exemple celui de la CIPR³.

En plus des critères d'échantillonnage, pour tout aérosol et quelle que soit la taille des particules, l'exposition est aujourd'hui caractérisée par le biais de deux indicateurs: la masse et la composition chimique – exception faite du cas des fibres où le critère de concentration repose sur un nombre de fibres par unité de volume. Cette approche conventionnelle par mesure de la concentration en masse (mg/m³) est remise en question pour les nanomatériaux insolubles ou peu solubles: les études toxicologiques indiquent que la concentration en surface (µm²/m³) et, dans une moindre mesure, la concentration en nombre (n/cm³), pour-





© Olivier Witschger/INRS

FIGURE 1 ↑ Logigramme d'ensemble de la stratégie de caractérisation des potentiels d'émission et d'exposition professionnelle en France.

raient s'avérer plus pertinentes. À l'heure actuelle, il n'existe pas de méthode unique et simple qui fasse l'objet d'un consensus pour caractériser l'exposition aux nanoaérosols. D'un point de vue pratique, cela implique de déterminer dans la mesure du possible les trois paramètres - nombre, surface et masse - l'objectif étant de pouvoir interpréter les résultats à la lumière des futures connaissances sur les effets des nanomatériaux et de garder au moyen de la mesure exprimée en masse un lien avec les données d'exposition passées. Idéalement, il conviendra en plus de déterminer la distribution granulométrique, la forme, la composition chimique, la structure cristalline des particules...

Instruments de mesure

De nombreux instruments de mesure apparus récemment peuvent être mis en œuvre pour caractériser l'exposition aux nanoaérosols. Leurs performances sont en cours d'étude et commencent à être mieux connues. Certains permettent de réaliser une mesure en temps réel de la concentration en nombre, surface ou masse, d'autres sont destinés à prélever l'aérosol et nécessitent un post-traitement analytique avant l'obtention du résultat (analyse en microscopie électronique ou physico-chimique). Si les techniques de mesure en temps réel nécessitent encore des développements, elles offrent la possibilité:

- de caractériser les sources potentielles de nanoaérosols de façon qualitative (screening) ou quantitative dans le temps et dans l'espace (mapping);
- de mettre en évidence les tâches associées

aux émissions (existence de pics d'exposition/émission);

- de détecter des dysfonctionnements des dispositifs de protection collective permettant la mise en place d'alarmes;
- d'estimer par le calcul, moyennant certaines hypothèses, l'exposition des salariés en temps réel.

La plupart de ces instruments sont relativement complexes, difficiles à mettre en œuvre, encombrants et coûteux. Parmi les verrous associés à leur usage, on retiendra d'abord leur non sélectivité: ces techniques prennent aussi en compte le bruit de fond, c'est-à-dire les particules issues d'autres sources ou présentes naturellement sur les lieux de travail. Distinguer l'aérosol de fond des particules liées à l'activité étudiée est possible, par des mesures de référence dans les locaux en absence d'activité, ou encore par des traitements statistiques qui demandent à être développés et éprouvés lorsque l'aérosol de fond varie dans l'espace et dans le temps. D'autres sources de biais dans le résultat des mesures sont inhérentes à ces appareils, par exemple la morphologie des particules. Enfin, ils ne permettent qu'une mesure en point fixe et ne donnent aucune indication ni sur la nature chimique ni sur la forme des particules, l'accès à cette information ne pouvant se faire qu'*a posteriori* par le biais d'une analyse physico-chimique.

Stratégie de mesurage

La définition d'une stratégie de mesurage est un préalable indispensable à l'étude des postes de travail. Des préconisations en matière de caracté-

risation des potentiels d'émission et d'exposition professionnelle aux nanoaérosols ont été discutées au sein d'un groupe d'experts de l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), du Commissariat à l'énergie atomique (CEA) et de l'INRS. Les préconisations portent sur les critères à mesurer (taille des particules, concentration, morphologie, composition chimique, fraction de l'aérosol déposée dans un compartiment respiratoire) et proposent une démarche en cinq phases comme l'illustre la Figure 1. La phase de mesurage diffère significativement de celle utilisée pour les aérosols traditionnels et comporte deux niveaux d'intervention.

Le premier niveau est une caractérisation de base destinée à des personnes ayant une expérience en matière de métrologie des aérosols et possédant des notions sur les risques liés aux nanomatériaux. Il repose sur la mesure en temps réel de la concentration en nombre des particules dans l'air et sur un prélèvement à poste fixe de la fraction alvéolaire en vue d'une analyse de la morphologie et de la composition chimique au microscope électronique. Pour la concentration en nombre, l'utilisation d'un compteur de noyaux de condensation (CNC) couplé à un compteur optique de particules (COP) est préconisée en vue d'obtenir la distribution granulométrique des aérosols sur une large gamme de taille (de 10 nm à 10 µm).

Le deuxième niveau est une caractérisation de type expert destinée à des spécialistes en métrologie des nanoaérosols. Il s'agit d'une intervention plus complexe étant donné les instruments et les méthodes à déployer pour caractériser les multiples paramètres de l'exposition (granulométrie, concentrations en nombre, masse, surface...). Tout comme le premier niveau, il repose sur la mise en œuvre de techniques de mesures en temps réel ou intégrées, avec des instruments permettant des investigations plus poussées.

Étant donné la nature émergente des connaissances dans le domaine des nanoaérosols, cette démarche évoluera, notamment dans la perspective d'une harmonisation et d'une normalisation au niveau international. Les évolutions devraient concerner les caractéristiques de l'aérosol cible à mesurer, en particulier la métrique (paramètre le mieux corrélé aux effets sur la santé, utilisé pour définir les valeurs limites d'exposition) puisque sur ce point les avancées en toxicologie n'ont pas encore permis d'aboutir à un consensus. Il s'agira également d'harmoniser les stratégies de mesurage en termes d'instruments, de méthodes d'analyses physico-chimiques et d'interprétation des résultats.

Exposition aux postes de travail

L'inhalation de particules par un opérateur par inhalation de nanoparticules nécessite leur émis-

sion dans l'air, puis leur dispersion dans l'environnement proche et enfin leur transfert jusqu'à la zone respiratoire. La manipulation de nanomatériaux sous forme de poudre constitue une source potentielle évidente d'exposition. Si le nanomatériau est inclus dans une matrice ou fermement accroché à une surface, l'émission sera *a priori* réduite. La question de l'émission peut toutefois aussi se poser du fait d'agressions thermiques ou physiques susceptibles de se produire tout au long du cycle de vie des produits: découpage, usinage, ponçage, usure, etc. Les scénarios d'exposition sont donc multiples et variés, mais les situations de travail et les expositions correspondantes restent encore peu documentées.

Bien que le nombre d'études de postes publiées reste limité, les mesures réalisées dans des laboratoires et des établissements producteurs ou utilisateurs de nanomatériaux tels que le dioxyde de titane, les nanotubes de carbone ou le nanoargent démontrent que des émissions et/ou des expositions existent pour la plupart des activités observées. Dans ce contexte, il est apparu opportun de travailler à l'élaboration d'une base de données d'exposition professionnelle aux nanomatériaux, qui soit partagée au niveau international. Dénommé NECID (*Nano Exposure and Contextual Information Database*), ce projet est porté par l'IFA (*Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung*, Allemagne) pour l'élaboration informatique de la base et implique huit organismes du réseau PEROSH (Partnership for European research in occupational safety and health), dont l'INRS. Il a pour objectif d'harmoniser la stratégie de mesurage ainsi que le recueil et la présentation des informations contextuelles. ●

1. Brunauer, Emmet, Teller

2. Pulvérulence (en anglais *nanodustiness*): propension d'une poudre à émettre un aérosol sous l'effet de stimulis mécaniques

3. Commission internationale de protection radiobiologique (www.icrp.org)

POUR EN SAVOIR +

- WITSCHGER O. *et al.* - *Préconisations en matière de caractérisation des potentiels d'émission et d'exposition professionnelle aux aérosols lors d'opérations mettant en œuvre des nanomatériaux*, HST, Hygiène et sécurité du travail, ND 2355, 2012.
- WITSCHGER O. (2008). *Les nanoparticules: quelles possibilités métrologiques pour caractériser l'exposition*, Spectra Analyse, 2008, 264, pp. 17 - 30.
- WITSCHGER O. - *Métrologie et exposition professionnelle aux aérosols de nanoparticules (nanoaérosols)*. Dans: Les Nanosciences. 4. Nanotoxicologie et nanoéthique. Belin (ouvrage coordonné par Houdy P., Lahmani M., Marano F.), 2010, pp. 194 - 229.

GESTION DES RISQUES, UNE DÉMARCHE AU CAS PAR CAS

Compte tenu des lacunes sur la toxicité des nanomatériaux et des progrès qui restent à faire pour caractériser les expositions professionnelles. La prévention des risques repose principalement sur la réduction des expositions au niveau le plus bas possible, par la mise en place de mesures au cas par cas adaptées au produit et au type d'exposition. Le choix de moyens de protection fondés sur les techniques de ventilation et d'épuration de l'air et le respect des règles de bonnes pratiques demeurent primordiaux.

EMMANUEL
BELUT,
SANDRINE
CHAZELET
INRS,
département
Ingénierie des
procédés

MARTINE
REYNIER
INRS,
Direction
scientifique

MYRIAM
RICAUD
INRS,
département
Expertise
et conseil
technique

Malgré les incertitudes, les données expérimentales sont néanmoins suffisantes pour considérer que le comportement toxicologique et la réactivité des nanomatériaux représentent un danger potentiel pour la santé. Comme pour les particules microniques, les paramètres de biopersistance (en particulier du fait d'une faible solubilité) ou de forme (nano-objets de forme allongée) pourraient augmenter significativement la toxicité pulmonaire en cas d'inhalation. Or, la perception des risques dans le domaine des nanomatériaux est particulièrement confuse : les connaissances incomplètes et la tendance consistant à amalgamer risques liés aux nanotechnologies et risques liés aux nanomatériaux peuvent inciter au déni ou, à l'inverse, conduire à des mesures excessives.

Pour les nanomatériaux, comme pour tout agent chimique, il est important de rappeler qu'une gestion responsable des risques aux postes de travail repose d'abord sur une identification des situations de travail où les salariés sont potentiellement exposés et sur une évaluation des risques rigoureuse. L'étape d'identification peut s'avérer délicate car les données transmises aux utilisateurs, notamment dans les fiches de données de sécurité et les fiches techniques, sont généralement incomplètes, voire absentes. Bien souvent, les opérateurs manipulent des nanomatériaux sans même le savoir. Ce défaut d'information constitue un frein à la prévention. Il importe donc de faire évoluer le contenu des fiches de données de sécurité et de poursuivre les investigations visant à mieux connaître les secteurs d'activité impliqués et les populations exposées. Des valeurs limites d'exposition ont été définies dans différents pays pour les poussières réputées sans effet spécifique¹, parfois qualifiées d'inertes. En France, ces valeurs, à savoir 10 mg/m³ (fraction inhalable) et 5 mg/m³ (fraction alvéolaire), ont été adoptées en 1984 (article R.4222-10 du Code du

travail). Elles correspondent à des empoûssièrtements considérés maintenant comme excessifs par les professionnels en hygiène et sécurité du travail. En Allemagne, ces valeurs ont été abaissées respectivement à 4 mg/m³ et 1,5 mg/m³ en 1997. Cependant, il existe assez d'éléments pour affirmer que les nanomatériaux présentent une toxicité spécifique : ces valeurs ne doivent donc pas s'appliquer aux nanoaérosols.

Les données toxicologiques sur les nanomatériaux s'avèrent encore insuffisantes pour établir des relations dose-effet, limitant ainsi la définition de valeurs limites d'exposition professionnelle spécifiques. Certains organismes tels que le NIOSH (*National Institute for Occupational Safety and Health*) aux Etats-Unis ou l'IFA (*Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung*) en Allemagne proposent d'ores et déjà des valeurs seuils 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 leur respect ne saurait constituer une garantie de ne pas développer une pathologie mais que ces valeurs seuils indicatives sont une aide à la prise de décision. Attendre des données toxicologiques objectives pour fixer des valeurs limites risquant de prendre beaucoup de temps, cette démarche va dans le sens d'une meilleure protection des salariés. Elle reste cependant délicate à mettre en œuvre en l'absence d'une stratégie harmonisée et d'outils de mesurage complètement validés et faciles à utiliser dans les entreprises.

Par ailleurs, des risques d'incendie et d'explosion peuvent s'ajouter au risque sanitaire, comme pour les poussières traditionnelles. Très peu de nanomatériaux ont fait l'objet d'une évaluation spécifique concernant ces risques. Or, on peut supposer que les poudres nanométriques, plus réactives, auront tendance à être plus explosibles que les poudres

plus grossières et de même composition chimique. Dans ce contexte, procéder à une évaluation quantitative des risques sur les lieux de travail s'avère irréalisable dans la plupart des cas. C'est pourquoi des méthodes qualitatives ou semi-quantitatives tenant compte des informations aisément accessibles et s'appuyant sur un certain nombre d'hypothèses sont développées. Ces méthodes, qui doivent permettre de pallier les lacunes actuelles relatives aux risques des nanomatériaux, ont pour principal objectif de hiérarchiser ces risques et de prioriser les actions de prévention. La plupart utilisent l'approche basée sur une classification par « bandes de danger » et « bandes d'exposition » (*control banding*). Ces méthodes n'ont pas été validées et leurs résultats lors de l'application en entreprise restent incertains. Compte tenu de la nécessité de formuler des hypothèses pour les appliquer, il est indispensable que l'utilisateur possède une expertise pointue dans le domaine de la prévention des risques chimiques et des nanomatériaux.

Sans attendre que des connaissances complètes soient disponibles, il importe donc de développer une approche pragmatique en s'appuyant sur les paramètres disponibles qui peuvent influencer le niveau de risque des salariés et ce, tout au long du cycle de vie des produits. Cette approche doit permettre la mise en place de mesures de prévention au cas par cas adaptées au produit et au scénario d'exposition et visant à réduire l'exposition des salariés au niveau le plus bas possible. Ces recommandations s'appuient sur les principes généraux de prévention définis dans le Code du travail (article L 4121-2) et sont globalement similaires à celles qui sont recommandées pour toute activité exposant à des agents chimiques dangereux, à savoir essentiellement :

- substituer/agir sur le procédé (travailler à l'humide par exemple),
- optimiser le procédé pour obtenir un niveau d'empoussièrement aussi faible que possible (travailler en vase clos, mettre en place un captage des polluants à la source, filtrer l'air des lieux de travail),
- porter des équipements de protection individuelle si le captage est insuffisant,
- collecter et traiter les déchets,
- former et informer les salariés.

Les études ont montré que les moyens conventionnels pour se protéger des aérosols et le respect des bonnes pratiques de travail (en particulier un dimensionnement adéquat et le maintien en bon état de fonctionnement des équipements) peuvent permettre de réduire l'exposition aux nanomatériaux de manière significative. De la même façon, l'application des procédures destinées à prévenir les risques d'explosion des nuages de poussières classiques devraient réduire les possi-

bilités d'explosion pour les nuages de poussières nanométriques.

Concernant le contenu et les modalités du suivi médical, il n'existe pas à ce jour de consensus. Le dosage dans les milieux biologiques (sang, urine, air expiré) de marqueurs de l'inflammation ou de protéines pro-inflammatoires est une voie de recherche explorée mais ne peut être aujourd'hui proposé en routine. Le suivi médical doit donc être adapté au cas par cas avec pour objectifs principaux l'évaluation de l'aptitude au poste de travail et l'information des salariés sur les risques et les moyens de protection. La consignation et la traçabilité de l'ensemble des informations recueillies concernant les événements de santé, les résultats d'examen complémentaires et les expositions sont fondamentales. Ces informations devraient être conservées pour permettre une exploitation ultérieure, notamment dans le cadre d'investigations épidémiologiques.

L'ensemble de ces recommandations est amené à évoluer régulièrement au fur et à mesure de la publication d'informations stabilisées sur les dangers des nanomatériaux et sur les niveaux d'exposition. Comme pour tout produit chimique nouveau, il convient de rester attentif à la progression des connaissances. L'approche de prévention pourrait s'orienter vers le développement d'une démarche permettant de classer les nanomatériaux sur la base de leurs propriétés physico-chimiques et des dangers potentiels qui en découlent, tout en intégrant la prévention des risques en amont des processus de conception des procédés (nouveaux modes de fabrication visant à réduire la toxicité des nanomatériaux produits, à mieux contrôler l'évolution des matériaux tout au long de leur cycle de vie, à limiter l'exposition, etc.). ●

1. *Poussières de solubilité négligeable qui n'induisent aucune toxicité systémique sérieuse et ont pour seul effet, à dose suffisante, celui de surcharge pulmonaire.*

POUR EN SAVOIR +

- *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.
- *Nanomatériaux. Filtration de l'air et protection des salariés*, INRS, ED 138, 2011.
- CHAZELET S., DENET J., BROCHOT C., THOMAS D., MICHIELSEN N. - *Évaluation de l'efficacité de masques filtrants lors d'une exposition aux nanoparticules*. INRS, Hygiène et sécurité du travail, 231, 2013, pp. 54 - 58.
- CESARD V., BELUT E., PREVOST C. - *Évaluation du transfert de nanoparticules au travers d'une barrière de confinement dynamique*. Congrès Français sur les Aérosols - CFA2012, janvier 2012.

FOCUS SUR... l'efficacité des moyens de protection

Les moyens de protection vis-à-vis des nanomatériaux manufacturés (NM) reposent sur la ventilation et l'épuration de l'air qui intervient soit au niveau des dispositifs d'extraction d'air soit au niveau des appareils de protection respiratoire (APR). Le contrôle de l'efficacité de ces équipements est important en raison de la grande capacité de dispersion et de diffusion des nanoparticules dans l'atmosphère des lieux de travail. D'autres spécificités doivent être prises en compte : taux de dépôt très nettement accru, d'où une contamination prévisible des surfaces (en premier lieu à l'intérieur des équipements), évolution rapide de la granulométrie par agglomération.

Efficacité du confinement des enceintes ventilées

Des enceintes ventilées telles que les sorbonnes ou les postes de sécurité cytotoxique (PSC) sont largement employées pour manipuler des NM. Ces dispositifs ne sont généralement pas dimensionnés spécifiquement pour cet usage, et certains sont commercialisés en visant le secteur des NM sans que leur efficacité ait fait l'objet d'une évaluation indépendante. L'INRS, en collaboration avec l'IRSN (Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire), a étudié l'efficacité d'un PSC vis-à-vis de différents nanoaérosols et dans diverses conditions de fonctionnement.

Il a été montré que le confinement du nanoaérosol est quantitativement voisin de celui d'un gaz, l'aérosol étant légèrement mieux confiné à cause des phénomènes d'agglomération et de dépôt sur les parois. Les résultats font toutefois ressortir l'extrême sensibilité du confinement aux perturbations aérodynamiques (courants d'air, défauts d'installation ou de manipulation) et l'importance cruciale de la source de pollution (position, intensité...). D'autres travaux sont en cours pour étudier l'impact des sources d'aérosols et de l'environnement sur les performances d'une installation et pouvoir à terme proposer le dispositif le mieux adapté à une situation donnée.

Ces résultats confirment que les règles de bonnes pratiques, définies pour l'utilisation des sorbonnes ou d'autres types d'enceintes ventilées, doivent être respectées le plus rigoureusement possible lorsqu'il s'agit de se protéger d'un nanoaérosol.

Filtration des nanoparticules

Les moyens de protection vis-à-vis des aérosols recourent le plus souvent à des filtres. C'est le cas

dans les enceintes ventilées, les dispositifs de captage à la source, pour filtrer l'air avant le rejet vers l'extérieur, ou dans les APR, pour épurer l'air ambiant avant inhalation. La théorie et l'expérience ont montré que l'efficacité de filtration augmente lorsque la taille des particules diminue (captation par diffusion brownienne). Les filtres à fibres constituent donc une barrière efficace vis-à-vis des particules de taille supérieure à 1 nm, taille en dessous de laquelle les limites de détection des appareils sont atteintes.

Pour les dispositifs de protection collective, l'utilisation de filtres à fibres de très haute efficacité supérieure à H 13 selon la norme EN 1822-1 est recommandée. Le recyclage de l'air des lieux de travail, même après filtration, est à proscrire.

Étanchéité des appareils de protection respiratoire

La protection apportée par un APR ne dépend pas uniquement de l'efficacité du filtre. Les défauts d'étanchéité, tant à l'interface entre le masque et le visage qu'au niveau des filetages ou des soupapes de la pièce faciale, ou en cas de perforation du média fibreux, influent fortement sur l'efficacité de l'appareil. Il a été montré que l'incidence d'une fuite est d'autant plus importante que le filtre équipant la pièce faciale présentait initialement une efficacité de filtration élevée. Des études menées par l'INRS en partenariat avec l'IRSN et le Laboratoire Réactions et Génie des Procédés (LRGP, Université de Lorraine-CNRS) pour mesurer les performances des APR vis-à-vis des NM, aussi bien du point de vue filtration qu'étanchéité, ont montré que pour des masques couramment utilisés tels que les 1/2 masques filtrants, le facteur de protection varie très peu avec la taille des particules. Aucune dégradation de la protection respiratoire n'a été observée. D'autres travaux sont en cours pour étudier les performances d'APR présentant un facteur de protection élevé (appareils filtrants de type masque complet à ventilation libre ou assistée et appareils isolants).

Le choix d'un APR est fortement lié au cas considéré (nature du nanomatériau, concentration émise, durée de l'opération) et s'appuie sur la normalisation existante¹. Les préconisations de l'INRS sont précisées dans la fiche pratique de sécurité « Nanomatériaux. Filtration de l'air et protection des salariés », INRS, ED 138, 2011. ●

1. Norme NF EN 529. Appareils de protection respiratoire - Recommandations pour le choix, l'entretien et la maintenance. Guide. Janvier 2006.