

Prévention des risques chimiques et biologiques

Études et recherches

RAPPORT R-877



**Approche intégrée pour une conception
et une manipulation sécuritaires des nanomatériaux**
Un programme basé sur une concertation entre l'industrie
et des évaluateurs des risques sanitaires

*Claude Emond
Serge Kouassi
Frédéric Schuster*





Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

NOS RECHERCHES

travaillent pour vous !

Mission

Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes;

Assurer la diffusion des connaissances et jouer un rôle de référence scientifique et d'expertise;

Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

Pour en savoir plus

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour. De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement. www.irsst.qc.ca

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par l'Institut et la CSST. Abonnement : www.csst.qc.ca/AbonnementPAT

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec
2015
ISBN : 978-2-89631-811-7 (PDF)
ISSN : 0820-8395

IRSST - Direction des communications
et de la valorisation de la recherche
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : 514 288-1551
Télécopieur : 514 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca
© Institut de recherche Robert-Sauvé
en santé et en sécurité du travail,
Mai 2015

Prévention des risques chimiques et biologiques

Études et recherches

RAPPORT R-877

Approche intégrée pour une conception et une manipulation sécuritaires des nanomatériaux Un programme basé sur une concertation entre l'industrie et des évaluateurs des risques sanitaires

Avis de non-responsabilité

L'IRSST ne donne aucune garantie relative à l'exactitude, la fiabilité ou le caractère exhaustif de l'information contenue dans ce document. En aucun cas l'IRSST ne saurait être tenu responsable pour tout dommage corporel, moral ou matériel résultant de l'utilisation de cette information.

Notez que les contenus des documents sont protégés par les législations canadiennes applicables en matière de propriété intellectuelle.

Claude Emond^{1,2,3}, Serge Kouassi¹, Frédéric Schuster⁴

*¹Département de santé environnementale et santé au travail,
Université de Montréal*

*²Institut des sciences de l'environnement
Université du Québec à Montréal*

³Réseau de connaissances Ne3LS des Nanotechnologies

*⁴Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA)
France*



Cette publication est disponible
en version PDF
sur le site Web de l'IRSST.

ÉVALUATION PAR DES PAIRS

Conformément aux politiques de l'IRSST, les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.

SOMMAIRE

Les nanotechnologies de synthèse se développent à un rythme presque exponentiel. Les estimations anticipées des retombées de cette technologie font miroiter un potentiel économique énorme à la grandeur de la planète. Par conséquent, plusieurs pays investissent massivement dans ce domaine de nouvelles technologies. Cependant, les responsables industriels des nanomatériaux et les spécialistes en évaluation des risques sanitaires ont une compréhension différente des programmes de sécurité devant baliser l'utilisation de cette nouvelle technologie dont on connaît peu les dangers pour la santé et la sécurité des travailleurs.

Plusieurs études montrent l'existence d'une réactivité biologique particulière des nanoparticules en raison de leur très petite taille, comparée à celle des particules de même composition chimique, mais de plus grande taille. L'objectif général de ce projet était de concevoir une grille d'évaluation des expositions aux nanomatériaux pour favoriser une manipulation sécuritaire. Ce projet misait sur une concertation entre les membres de l'industrie et les évaluateurs des risques sanitaires afin de développer une méthodologie intégrée en matière de conception sécuritaire des nanomatériaux. L'approche utilisée incluait une revue de la littérature et l'élaboration d'une grille décisionnelle en collaboration avec des entreprises en nanomatériaux québécoises et européennes.

La revue de la littérature a permis de déterminer que la méthodologie la plus appropriée aux fins de la présente étude était le modèle d'évaluation des risques sanitaires des substances chimiques proposé par le National Research Council (NRC) américain, en 1983. En se basant sur les différentes étapes suggérées, une grille décisionnelle applicable aux nanotechnologies a été construite. Cette grille décisionnelle a été validée par des industriels du secteur des nanotechnologies et présentée dans deux congrès internationaux pour une évaluation par des pairs. Des changements mineurs ont été apportés à l'outil après cette évaluation. Cependant, la grille a été favorablement accueillie, entre autres, en raison des commentaires positifs qui ont reconnu la nécessité de développer un outil d'évaluation des risques selon notre approche.

Ce travail marque donc le premier pas vers une démarche consensuelle qui satisfait à la fois l'évaluateur des risques sanitaires, puisque ce travail se base sur les principes développés en 1983 par le NRC, et l'industriel qui produit les nanoparticules. Une seconde étape sera nécessaire pour sélectionner les tests de caractérisation chimique et biologique qui permettront de standardiser la grille conçue. Néanmoins, ce travail aura permis de développer un outil d'évaluation permettant d'intégrer en priorité les caractéristiques chimiques comme la réactivité des nanoparticules et l'interaction des nanoparticules avec le matériel biologique, pour ainsi établir une limite d'usage d'un type de nanoparticule évalué. De plus, cette approche aura pour conséquence d'accroître le sentiment de confiance du public en raison de la transparence dont l'équipe a fait preuve dans son plan de développement. Enfin, l'originalité de ce travail innovateur tient beaucoup au désir des auteurs d'initier les premières étapes conduisant à une certification des produits issus des nanomatériaux manufacturés en partenariat avec les spécialistes en matière sanitaire.

REMERCIEMENTS

Nous remercions l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST), et le Réseau Ne³LS qui a rendu cette recherche possible en la finançant. Nous voulons aussi remercier les compagnies Arkema (France) et Raymor (Québec) de nous avoir permis de leur présenter notre méthodologie d'analyse. Veuillez noter que la collaboration de l'industrie à cette étude n'engage aucunement ces compagnies de quelque manière que ce soit. Cette collaboration fait suite à leurs préoccupations à l'égard d'un développement responsable des nanotechnologies.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	i
REMERCIEMENTS.....	iii
TABLE DES MATIÈRES	v
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES FIGURES	ix
1. INTRODUCTION	1
1.1 Objectif général et objectifs spécifiques.....	2
2. MÉTHODOLOGIE.....	3
3. RÉSULTATS.....	5
3.1 Synthèse des données issues de la revue de la littérature	5
3.1.1 Paramètres caractéristiques de l'évaluation	5
3.1.2 Méthodologies d'évaluation des nanomatériaux	6
3.2 Élaboration de la grille d'évaluation.....	7
3.2.1 Évaluation préliminaire de l'exposition.....	8
3.2.1.1 Identification des nanomatériaux	8
3.2.1.1.1 Informations scientifiques et techniques	9
3.2.1.1.2 Caractéristiques des nanomatériaux	9
3.2.1.2 Exposition potentielle aux nanomatériaux.....	10
3.2.1.2.1 Analyse des procédés de fabrication	11
3.2.1.2.2 Examen des postes de travail	14
3.2.1.2.3 Analyse des produits finis	14
3.2.2 Caractérisation de l'exposition	15
3.2.2.1 Métrologie des nanoaérosols.....	17
3.2.2.2 Analyse physico-chimique.....	17
3.2.2.3 Évaluation toxicologique	18
3.2.3 Caractérisation du risque d'exposition sanitaire.....	20

3.3	Évaluation de la démarche	24
4.	DISCUSSION.....	25
5.	CONCLUSION.....	29
6.	BIBLIOGRAPHIE.....	31

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les différentes méthodes de fabrication des nanomatériaux (partie a)*	12
Tableau 2 : Les différentes méthodes de fabrication des nanomatériaux (partie b)*	13
Tableau 3: Application des nanomatériaux par secteurs d'activité*	15
Tableau 4: Principaux paramètres physico-chimiques à considérer dans la caractérisation de l'exposition*	18
Tableau 5: Principaux tests toxicologiques (<i>in vitro/in vivo</i>) adaptés selon le type de nanoparticules et les objectifs poursuivis*	20
Tableau 6 : Grille d'analyse décisionnelle d'évaluation des nanomatériaux manufacturés (étape 1).	22
Tableau 7 : Grille d'analyse décisionnelle d'évaluation des nanomatériaux manufacturés (étapes 2, 3 et 4).....	23

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Première phase de l'évaluation préliminaire de l'exposition : Identification des nanomatériaux.	9
Figure 2 : Deuxième phase de l'évaluation préliminaire de l'exposition : Recherche d'exposition potentielle aux nanomatériaux.....	10
Figure 3: Démarche de caractérisation de l'exposition.....	16
Figure 4: Schéma illustrant le positionnement des points de mesurage dans un local de mise en œuvre de nanomatériau	17
Figure 5 : Arbre d'analyse décisionnel du processus d'évaluation des risques sanitaires des nanomatériaux.	21

1. INTRODUCTION

L'avènement des nanomatériaux manufacturés constitue un tournant majeur dans le développement industriel et de son apport économique. Les nombreux domaines d'application incluent entre autres l'électronique, les cosmétiques, les médicaments, l'énergie, les systèmes catalytiques, l'alimentation, l'emballage, les ingrédients dans la formulation de produits domestiques et industriels ou encore les équipements de sport (Maynard 2006). En étudiant les rapports publiés sur le sujet, autant en Europe qu'aux États-Unis, on remarque que l'estimation des investissements dans ce domaine fait l'objet d'une guerre de chiffres à coup de centaines de millions de dollars. Par exemple, aux États-Unis, on parle de 100 millions de dollars investis entre 2006 et 2008 (Maynard 2006). La Commission Européenne a estimé que le marché mondial des nanotechnologies en 2001 était d'environ 40 milliards d'Euros (AFSSET 2006). Selon l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET), qui est devenue l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), la National Science Foundation des États-Unis avait prédit que le marché mondial dans le domaine des nanotechnologies de 2010 à 2015 atteindrait 1000 milliards de dollars par an tous secteurs confondus (AFSSET 2006). Toujours selon l'AFSSET, l'impact économique des nanomatériaux représenterait le tiers de ces investissements.

Si les bénéfices potentiels liés aux applications et aux retombées économiques de ces nanomatériaux sont bien accueillis, l'impact de ces nouvelles technologies sur la santé et la sécurité des travailleurs soulève encore des questions (Laurent et Vilain 2011). La population et les organisations non gouvernementales (ONG) trouvent une similitude entre les organismes génétiquement modifiés (OGM) et les nanotechnologies. On surnomme même cette appréhension, le syndrome OGM (Manach 2009). Ces similitudes sont en fait le résultat d'une méconnaissance mutuelle où l'industrie se fait, entre autres, reprocher de ne pas mettre de l'avant des plans de développement suffisamment sécuritaires, ce qui soulève des inquiétudes dans la population.

Dans un article publié en 2009, Manach souligne qu'à l'heure actuelle bien qu'un nombre important de produits se retrouvent sur le marché, *il n'existe actuellement aucune méthode permettant d'évaluer l'innocuité des nanomatériaux* (Manach 2009). Devant les débats soulevés, les députés européens proposent de développer *de toute urgence des méthodes d'expérimentation spécifiques aux nanomatériaux ne recourant pas aux essais sur les animaux*. Depuis 2009, plus de 20 000 publications associées au mot « nanotechnology » ont été référencées sur PubMed™. De ce nombre, un peu plus de 400 articles avaient associé, durant cette même période, les mots « assessment » et « nanotechnology ». Il semble donc évident qu'il y a une volonté de mieux comprendre et d'évaluer à différents niveaux les dangers potentiels des nanotechnologies. Cependant, à ce jour, très peu d'approches permettant d'évaluer les risques liés aux nanoparticules ont été proposées (AFSSET 2010; Dupont 1989; FOPH/FOEN 2008). De plus, les approches existantes ont leurs limites.

En dehors des questions liées à l'innocuité des nanoparticules, une autre interrogation tout aussi essentielle et se rapportant à la sécurité de ceux qui les manipulent doit être posée. En effet, beaucoup de zones d'ombre subsistent quant aux dangers potentiels liés à l'exposition professionnelle aux nanomatériaux. Certaines études toxicologiques *in vivo* chez l'animal associent l'exposition aux nanomatériaux, notamment les nanotubes de carbone, aux phénomènes de stress oxydatif cellulaire et inflammatoire (Maynard et coll. 2004; Monteiro-Riviere et coll. 2005; Shvedova et coll. 2003).

Cependant, en regardant de plus près, on s'aperçoit que les contaminants résiduels de la synthèse que sont les catalyseurs sont en grande partie responsables de cette toxicité (Johnston et coll. 2010; Pulskamp et coll. 2007).

À ce jour, il n'existe pas de consensus sur des valeurs limites d'exposition spécifiques aux nanoparticules, ni sur une méthodologie intégrée d'évaluation des expositions professionnelles aux nanomatériaux et pas plus sur une approche centrée sur l'activité réactive des nanoparticules à des fins de classement. En absence de réglementations et de données sur les effets à la santé, et en situation d'incertitude, les spécialistes proposent l'application du principe de précaution. Ainsi, une approche qui évaluerait la réactivité *a priori* des nanoparticules durant leur synthèse permettrait d'identifier et de quantifier leur potentiel toxique, le cas échéant. Dans ce rapport, nous décrivons une grille de décision permettant d'évaluer les risques sanitaires en lien avec l'exposition aux nanomatériaux dans l'optique de conseiller les industriels sur l'encadrement sécuritaire lors de la génération de nanoparticules.

Ce travail montre la volonté des industriels de s'impliquer vis-à-vis de l'évaluation des risques associés aux nanoparticules et, ainsi, de favoriser chez la population une meilleure perception à l'égard des nanomatériaux manufacturés. Une amélioration des connaissances des nanomatériaux qui devrait éventuellement passer par une standardisation permettrait de progresser de façon significative afin de planifier les futures réglementations, tâche actuellement considérée comme impossible à réaliser en raison des lacunes considérables en matière d'évaluation des risques pour la santé (Conseil des académies canadiennes 2008). L'originalité de ce travail préliminaire tient à la volonté des auteurs d'initier les premières étapes menant à une certification des nanomatériaux de synthèse chez les industriels, en partenariat avec les spécialistes en matière sanitaire.

1.1 Objectif général et objectifs spécifiques

L'objectif général de ce projet était d'élaborer une grille d'évaluation des expositions aux nanomatériaux permettant ainsi leur manipulation sécuritaire. L'élaboration de cette grille a été réalisée en trois étapes comprenant :

1. Analyse de la littérature sur les enjeux sanitaires liés aux nanotechnologies;
2. Développement d'une grille d'analyse identifiant les paramètres importants à considérer dans un référentiel d'évaluation d'une technologie nano;
3. Optimisation de cette grille d'analyse grâce à la collaboration de compagnies bien établies ou en émergence au Québec et en Europe.

De façon plus spécifique, il s'agissait de définir une approche pour améliorer la connaissance des nanoparticules de synthèse au moment de leur fabrication afin de proposer des utilisations potentielles ou du moins d'identifier des limitations d'usage. L'intérêt portait essentiellement sur la nanoparticule elle-même, dans une approche d'analyse de sa réactivité. Ainsi, l'approche développée dans ce rapport se veut un complément à celle de l'hygiène du travail. Par exemple, une industrie crée une nouvelle nanoparticule et veut l'utiliser dans différents procédés de fabrication (p. ex. additifs pour de nouveaux usages, produits ou autres...). L'approche proposée ici consiste à évaluer la réactivité de la nanoparticule afin de proposer une dimension sécuritaire qui lui est propre, tout en protégeant le travailleur sur son lieu de travail.

2. MÉTHODOLOGIE

L'approche utilisée est celle à laquelle les scientifiques ont le plus souvent recours pour ce type de recherche. Il s'agit, dans un premier temps, de dresser un éventail des travaux scientifiques publiés dans les revues avec comités de pairs. Plusieurs bases de données comme PubMed™, MedLine™, Toxnet™ ont été utilisées pour repérer les publications pertinentes à notre sujet d'étude. Les articles consultés portaient sur l'identification, les propriétés physico-chimiques et la toxicité des nanomatériaux. Plusieurs mots clés en français et/ou en anglais tels que nanotoxicité (nanotoxicity), nanoparticule (nanoparticle), nanotechnologie (nanotechnology), nanomatériaux (nanomaterials), puits quantiques (quantum dots), nanotube de carbone (carbon nanotube), paramètres physico-chimiques (physico-chemical parameters), agglomérat (agglomerate), évaluation des risques (risk assessment) ont été utilisés pour identifier les publications pertinentes.

Par ailleurs, les rapports et documents de référence des organismes reconnus tels que l'IRSST, l'ANSES, l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) en France, l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), ainsi que les sites d'organismes (safenano.org, OCDE.org, nanoImpactnet.eu, nanotechprojet.org) et le moteur de recherche Google® ont également été consultés. L'objectif n'était pas de faire une revue exhaustive de tous les travaux publiés à ce jour sur les nanotechnologies, mais d'identifier les documents majeurs nous permettant de mieux comprendre la priorisation des travaux en nanosécurité. Il importe de préciser que seuls les sites internet dûment identifiés et reconnus sont référencés dans ce rapport.

À partir de cette synthèse de la littérature, une grille d'évaluation des nanomatériaux a été produite sur la base des méthodes actuelles et des connaissances ayant trait à la caractérisation, à la toxicologie et à la nanosécurité. Par la suite, cette grille d'évaluation des nanomatériaux a été présentée à des dirigeants d'entreprise en nanotechnologie pour qu'ils évaluent l'approche, de même qu'à deux conférences internationales pour une critique des pairs sur la stratégie utilisée.

3. RÉSULTATS

3.1 Synthèse des données issues de la revue de la littérature

3.1.1 Paramètres caractéristiques de l'évaluation

La recherche des paramètres physico-chimiques caractéristiques des nanomatériaux constitue l'une des étapes clés de ce travail. En effet, en raison des connaissances très limitées sur les expositions professionnelles aux nanomatériaux, notre démarche a inclus une revue de la littérature. Les rapports, documents et articles faisant état des facteurs influençant l'exposition aux nanomatériaux ou portant sur l'évaluation des risques d'exposition ont été recensés. Contrairement aux particules classiques, les nanoparticules manufacturées possèdent des propriétés plus réactives, ce qui rend leur caractérisation difficile. Toutefois, la littérature propose plusieurs déterminants (taille, composition chimique, réactivité de surface, solubilité, formation d'agrégats/agglomérats, etc.) qui influencent l'exposition et qui sont essentiels pour une meilleure caractérisation des nanomatériaux (Helland et coll. 2008; Klaine et coll. 2008; Oberdorster et coll. 2005a; Stone et coll. 2010). Ces différents paramètres, dont la liste ici n'est pas exhaustive, vont influencer non seulement le risque d'exposition, mais également les impacts potentiels de cette exposition.

En dehors des paramètres physico-chimiques, les voies d'exposition sont également des facteurs majeurs qui influencent la toxicité liée aux nanomatériaux. Les populations potentiellement exposées sont d'abord celles des travailleurs de l'industrie des nanotechnologies et ensuite celles des consommateurs de produits contenant des nanoparticules. En raison de leur taille, à l'état particulaire, les voies respiratoires constituent la porte d'entrée principale des nanoparticules. Les quelques données disponibles jusqu'ici montrent qu'une fois inhalées, elles se répartissent dans les différentes régions de l'arbre respiratoire dépendamment de leur taille (Oberdorster et coll. 2007). Les nanomatériaux peuvent également se retrouver dans le système gastro-intestinal lors de la déglutition après l'inhalation. La pénétration des nanomatériaux à travers la peau reste encore à l'étude. Toutefois, il est clairement démontré qu'en milieu professionnel, selon les étapes des procédés de manipulation et d'entretien, les travailleurs peuvent être exposés aux nanomatériaux (INRS 2008). Cependant, la nature même des nanomatériaux (poudre, suspension dans un liquide, etc.) de même que les méthodes de synthèse utilisées, le degré de confinement, les quantités, les moyens de protection mis en place et la capacité des produits à se retrouver dans l'air ou sur les surfaces de travail sont autant de paramètres qui influencent la voie d'exposition (Ostiguy 2004; Ostiguy et coll. 2008).

Concernant les tests toxicologiques permettant de déterminer les effets des nanomatériaux sur la santé, beaucoup de travaux sont publiés régulièrement sur le sujet. Un certain nombre de tests *in vivo* et *in vitro* ont été sélectionnés *a priori* pour être introduits dans la grille décisionnelle. Cependant, même si une sélection des tests est faite à partir de la fréquence de leur apparition dans les publications et de leur utilité, des travaux complémentaires doivent être faits pour vérifier leur pertinence dans le but de les référencer. En effet, la détection et le dosage des nanomatériaux nécessitent plusieurs outils spécifiques dont certains n'ont pas encore été harmonisés ou développés. Cette collecte de données, sans parler de la préparation des échantillons pour mener les tests, dépend donc étroitement de la collaboration entre les milieux industriels et ceux de la recherche (Brown et coll. 2004; Chevillard 2010; INRS 2008).

3.1.2 Méthodologies d'évaluation des nanomatériaux

Plusieurs outils d'évaluation de l'exposition aux nanomatériaux sont proposés dans la littérature (Dupont Company 2007; FOPH / FOEN 2008; Nordan et Holman 2005; Paik et coll. 2008). Ces méthodes sont soit basées sur le modèle standard d'évaluation des risques sanitaires des substances chimiques développé par le National Research Council en 1983 (NRC 1983) ou sur une approche de gestion graduée des risques encore connue sous le nom de « control banding ». Il est important de comprendre les différentes approches décrites dans la littérature afin de proposer une nouvelle méthodologie satisfaisant les critères en accord avec les objectifs poursuivis dans la présente étude et avec l'état actuel des connaissances.

La méthode de « lux research », simple et rapide, est un outil permettant l'évaluation qualitative du risque nano-spécifique d'un produit fini sur l'ensemble de son cycle de vie (AFSSET 2010). Cependant, plusieurs critères d'évaluation importants ne figurent pas dans cet outil. On y distingue notamment l'absence de critères de cotation du risque et d'évaluation de la toxicité, de critères permettant de différencier les risques pour l'homme de ceux pour l'environnement, ou encore de prendre en compte les produits contenant plusieurs types de nanomatériaux. De plus, comme le rapport de l'AFSSET l'indique, les différentes lacunes de cette approche d'évaluation empêchent d'actualiser les paramètres de cotation au rythme de l'avancement des connaissances scientifiques (AFSSET 2010; Nordan et Holman 2005).

La méthode de « Dupont Environnement » est destinée à l'évaluation des risques nano-spécifiques pour l'homme et l'environnement et ceci pour les produits contenant des nanomatériaux manufacturés et durant l'intégralité de leur cycle de vie (Dupont Company 2007). Cet outil s'adresse aux personnes désirant prendre leurs décisions sur la base de l'évaluation des risques et inclut pour cela des éléments d'aide à la gestion (évaluation de l'efficacité de la gestion des risques, cadre méthodologique des actions à mener en fonction de l'analyse de la situation, etc.) (AFSSET 2010; Dupont Company 2007). Ce modèle est intéressant mais applicable seulement dans une perspective de cycle de vie, ce qui dépasse largement le type de grille décisionnelle que nous voulons développer dans le cadre de ce projet.

Nous avons aussi analysé et documenté une autre méthode proposée en Suisse par l'Office fédéral de l'environnement (FOEN) et l'Office fédéral de santé publique (FOPH) (FOPH/FOEN 2008; AFSSET 2010). Il s'agit d'une grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques permettant de distinguer et d'estimer les risques nano-spécifiques d'un produit contenant des nanomatériaux manufacturés pour les travailleurs (risques professionnels), les consommateurs et l'environnement. Le principe proposé par cette grille consiste à combiner les scores associés à chacun des critères considérés à l'aide d'une équation générant un résultat de risque global. Les différents risques (consommateur/travailleur/environnement) sont ensuite caractérisés en fonction des résultats obtenus. Ainsi, le risque nano-spécifique peut être considéré comme faible et la situation ne requiert pas d'études de risque complémentaires. Cependant, le résultat de risque nano-spécifique peut dépasser le seuil d'action et dans ce cas des démarches supplémentaires sont à engager (études de risque complémentaires, actions de réduction des risques, etc.). On constate également des limites à cette approche, particulièrement en ce qui concerne l'estimation des situations à risque en présence des nanomatériaux (AFSSET 2010). Comme l'indique la critique de l'AFSSET, le pointage et les scores établissant la somme de ces effets potentiels tiennent compte uniquement de deux critères pour l'ensemble du cycle de vie : le niveau d'activité redox et/ou catalytique du nanomatériau et sa stabilité dans les milieux pertinents (conditions physiologiques et environnementales).

En effet, cet outil considère que, sur l'ensemble du cycle de vie du produit, le niveau de toxicité reste constant et le mécanisme de toxicité est restreint à la seule formation d'espèces réactives d'oxygène (ERO). Une autre limite de cette grille vient du fait qu'elle ne tient pas compte des caractéristiques inhérentes aux voies d'exposition. Par ailleurs, tel qu'indiqué lors de la description de l'outil précédent, il n'est pas dans notre objectif de considérer l'ensemble du cycle de vie de la nanoparticule, mais seulement sa réactivité pour en définir les limites d'usage et d'exposition.

Le modèle d'évaluation du risque et de contrôle de l'exposition aux nanoparticules ou « control banding » proposé par Paik et coll. (2008) repose sur l'utilisation d'un nombre limité de facteurs permettant d'évaluer les risques afin de réduire la complexité du processus d'évaluation et d'accroître son applicabilité. Ce modèle utilise trois niveaux appelés bandes de contrôles d'ingénierie¹, basées sur les fondements de l'hygiène du travail, auxquels s'ajoutent une quatrième bande de contrôle pour les situations les plus à risque. Cependant, des mesures complémentaires et une mise à jour régulière des nouvelles connaissances sont indispensables pour déterminer avec le plus de précision possible le pointage à accorder à une situation donnée et assurer une maîtrise continue et efficace de l'exposition (Ostiguy et coll. 2008).

En procédant à une revue critique de ces principales approches, l'on remarque qu'aucune d'entre elles ne correspond de façon satisfaisante à ce que nous recherchons comme outils objectifs d'évaluation et de caractérisation à des fins de recommandation. Cependant, cette revue fut essentielle pour identifier les outils existants et ainsi s'en inspirer afin de proposer une approche répondant à nos objectifs. Avant de présenter notre grille d'évaluation, il est important de préciser que cette étude porte un regard critique sur la littérature afin de s'assurer que les données sont probantes et favorisent une meilleure compréhension de la nanoparticule, selon différentes étapes d'évaluation que nous verrons à la section suivante. Ainsi, il faut bien préciser que l'intérêt n'est pas directement de protéger le travailleur ou la population, mais d'évaluer la nanoparticule comme entité afin de porter un jugement sur les limitations ou non de l'applicabilité de cette technologie ainsi que l'usage que les industriels prévoient en faire. Cette distinction est importante, car elle rend notre approche complémentaire à celle de l'INERIS, en France, qui s'intéresse aux travailleurs eux-mêmes. Cependant, il va de soi que si l'on circonscrit le risque directement au niveau de la nanoparticule elle-même, ceci aura un impact évident sur le travailleur. De plus, il faut préciser que la grille d'évaluation élaborée dans ce projet ne s'intéresse pas à l'évaluation quantitative du risque toxique des nanomatériaux en attribuant des scores caractéristiques du niveau de risque. Elle est particulièrement axée sur l'aspect qualitatif de l'évaluation des nanomatériaux manufacturés en vue de leur utilisation sécuritaire.

3.2 Élaboration de la grille d'évaluation

L'analyse des différents outils d'évaluation du risque sanitaire en nanotechnologie nous a permis de réfléchir sur un modèle de grille qui est élaboré en tenant compte du fait qu'il est laborieux, voire impossible, à ce jour, de développer un outil d'évaluation à la fois quantitatif et qualitatif du risque d'exposition aux nanomatériaux. Comme mentionné précédemment, les données actuelles sur la toxicité des nanomatériaux demeurent parcellaires, souvent non reproduites et ne permettent pas une évaluation quantitative du risque lié aux expositions. Nous avons donc décidé de développer notre grille décisionnelle sur la base d'une évaluation du risque sanitaire largement utilisée dans des problématiques

¹Référant au « control banding »

environnementales. Cette approche est basée sur celle développée par le National Research Council américain (NRC 1983).

La conception de cette grille est basée sur les recommandations concernant la caractérisation de l'exposition potentielle aux nanomatériaux proposées actuellement dans les revues scientifiques traitant des nanotechnologies. Elle repose sur une approche étape par étape et tient compte des propositions en matière de techniques et de méthodes utilisées pour une meilleure caractérisation des nanomatériaux. Cet outil est destiné à tous les intervenants (préventeurs, responsables de la santé-sécurité des travailleurs et des consommateurs), mais aussi à l'ensemble des travailleurs du secteur et des utilisateurs des nanotechnologies. Il a pour but de contribuer à une meilleure connaissance des nanomatériaux contenus dans un produit fini afin d'anticiper leurs effets potentiels. Par ailleurs, cet outil vise à promouvoir la sécurité des nanomatériaux dans une perspective de mise en marché sécuritaire qui, très certainement, entraînera une meilleure réceptivité et acceptabilité de ces matériaux par la société. Cette grille d'analyse décisionnelle a été conçue en quatre grandes étapes :

1. Évaluation préliminaire de l'exposition;
2. Caractérisation de l'exposition, incluant la relation dose/réponse et l'évaluation de l'exposition;
3. Caractérisation du risque d'exposition sanitaire;
4. Restitution des résultats.

3.2.1 Évaluation préliminaire de l'exposition

L'évaluation préliminaire de l'exposition est l'une des étapes cruciales en matière d'évaluation du risque sanitaire des nanomatériaux. En premier lieu, elle concerne les caractéristiques techniques des matériaux permettant de les identifier comme des nanomatériaux. En deuxième lieu, cette évaluation préliminaire de l'exposition concerne l'analyse de la situation afin de déterminer s'il y a exposition potentielle d'où un risque potentiel. L'identification des nanomatériaux est importante dans la mesure où elle permet de confirmer la présence ou non de nanoparticules générées lors d'un processus de synthèse en industrie. Elle permet d'identifier le type de nanomatériaux et de s'assurer qu'on est en présence de nanoparticules selon la définition reconnue par les experts du domaine. Elle peut paraître dérisoire aux yeux du fabricant de nanoparticules, mais elle prend tout son sens chez les industriels qui achètent et utilisent des nanoparticules pour la fabrication de produit fini. Dans ce dernier cas de figure, il n'est pas rare que des membres de cette industrie mentionnent ne pas savoir s'ils sont en présence ou non de nanoparticules dans leurs procédés. Dans un souci de transparence, il est conseillé de réaliser cette première étape, peu importe le type d'industrie liée aux nanotechnologies.

3.2.1.1 Identification des nanomatériaux

L'identification des nanomatériaux se fait sur la base des critères spécifiques à ce type de particule (Figure 1). Les matériaux qui ne répondent pas à la définition d'une nanoparticule ne seront donc pas concernés par la grille décisionnelle. Cette première phase comprend la recherche d'informations scientifiques et techniques sur le produit en question et l'acquisition d'informations relatives aux caractéristiques des nanomatériaux.

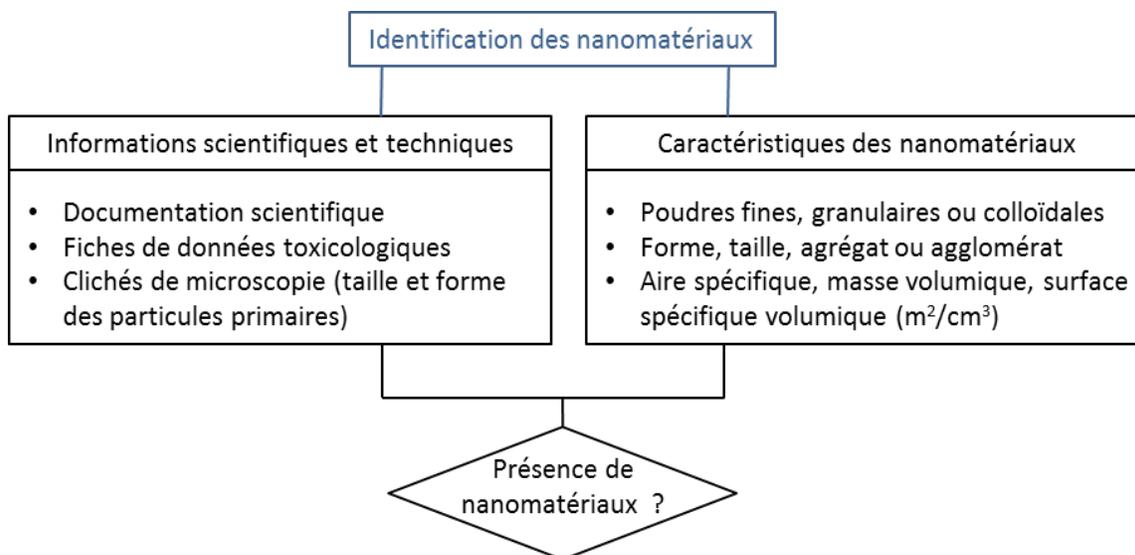


Figure 1 : Première phase de l'évaluation préliminaire de l'exposition : Identification des nanomatériaux.

3.2.1.1.1 Informations scientifiques et techniques

Ces données se réfèrent à toute documentation scientifique et technique disponible sur les matériaux. Elles comprennent, notamment:

- Le nom des nanomatériaux présents dans l'échantillon;
- Le numéro d'enregistrement unique auprès de la banque de données du Chemical Abstracts Service, si disponible (Oberdorster et coll. 2005a);
- La formule chimique structurale et moléculaire;
- La composition des nanomatériaux utilisés y compris le degré de pureté, les additifs, etc.;
- L'activité catalytique si elle est connue;
- La morphologie de base de la nanoparticule;
- La description de la chimie de surface (par exemple, le revêtement ou la modification);
- Les principaux usages commerciaux (si déjà utilisé dans le passé).

3.2.1.1.2 Caractéristiques des nanomatériaux

L'étape précédente se voulait davantage une analyse qualitative du matériau. La présente étape vise une caractérisation quantitative du contenu de l'échantillon. Puisqu'il s'agit ici d'une étude préliminaire effectuée lors de l'évaluation d'un nouvel échantillon nano, l'importance est accordée surtout aux données fournies lors de l'achat de la poudre ainsi qu'aux données transmises par l'industriel. Cette caractérisation des nanomatériaux est un exercice presque entièrement théorique et se fait *a priori* avec ce qui est disponible comme information. Les données à recueillir concernent les paramètres suivants :

- Les matières premières utilisées, les produits intermédiaires et les produits finis;
- Les caractéristiques des matériaux (poudres fines, granulaires ou colloïdales);

- La composition chimique en métaux, oxydes, polymères;
- La forme (sphère, cube, agrégat ou agglomérat);
- La dimension (la granulométrie, le nombre de nanoparticules par unité de surface);
- Les propriétés physico-chimiques (aire spécifique, réactivité de surface, solubilité);
- Le type de nanomatériaux (nanotubes de carbone, points quantiques, dendrimères);
- Le milieu de dispersion (aérosols, gels, colloïdes).

Ces différentes informations ne se veulent pas une liste exhaustive, mais un regroupement des paramètres essentiels pour l'identification des nanomatériaux. De plus, elles permettent également d'entrevoir la réflexion sur le risque éventuel d'exposition dont fait l'objet une étape subséquente de la grille décisionnelle. Si, à la suite des informations recueillies, il est admis qu'il y a présence de nanomatériaux, on passe à la deuxième phase de l'évaluation préliminaire de l'exposition. En revanche, si les informations montrent que le matériau n'est pas de dimension nanométrique, les résultats sont compilés puis remis à l'industriel.

3.2.1.2 Exposition potentielle aux nanomatériaux

Pour arriver à cette deuxième phase de l'évaluation préliminaire de l'exposition, il faut avoir acquis la certitude de la présence de nanomatériaux dans l'échantillon analysé. On procède alors à la recherche d'exposition potentielle aux nanomatériaux. Cette phase comporte trois sous-étapes qui consistent à analyser les différents processus de fabrication, les conditions des travailleurs à leurs postes de travail ainsi que la qualité des produits finis (Figure 2). Grâce à une visite des lieux de travail (repérage), cette phase consiste à documenter les procédés de fabrication des nanoparticules, à répertorier les méthodes de travail, à faire une reconnaissance de l'atelier de travail et à faire une analyse sommaire des produits finis pouvant contenir les nanoparticules.

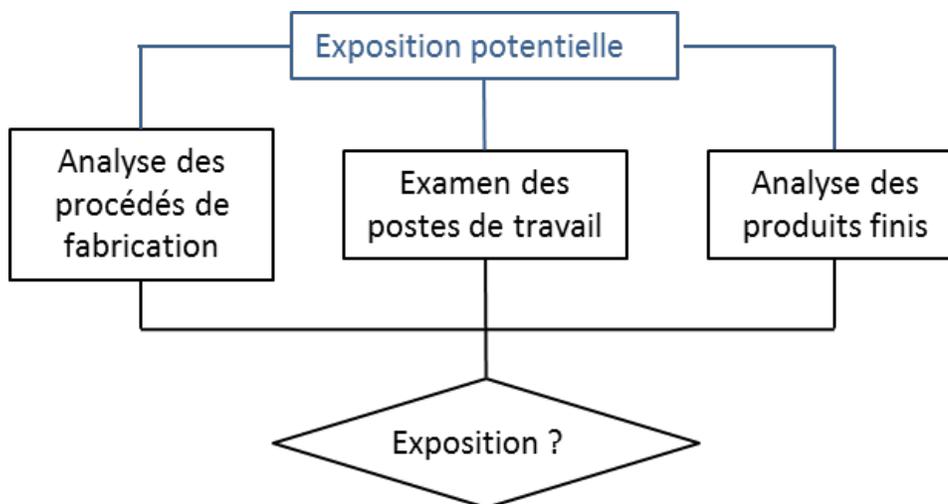


Figure 2 : Deuxième phase de l'évaluation préliminaire de l'exposition : Recherche d'exposition potentielle aux nanomatériaux

3.2.1.2.1 Analyse des procédés de fabrication

Les nombreuses techniques permettant de fabriquer les nanomatériaux visent à maîtriser les paramètres caractéristiques comme la taille, la forme, la composition et le degré d'agglomération des particules pour les systèmes dispersés et les grains comme les matériaux massifs. Ces procédés de fabrication vont influencer les voies d'exposition, le risque potentiel d'exposition et bien sûr la réactivité des nanoparticules. Une analyse des procédés de fabrication s'avère donc nécessaire pour l'évaluation préliminaire.

Les nombreuses techniques de création des nanostructures peuvent être classées selon deux méthodes : ascendante (ou *bottom up*) après condensation de vapeur ou cristallisation et descendante (ou *top down*) par broyage mécanique. Les deux approches tendent à obtenir des structures de dimension nanométriques (Tableaux 1 et 2).

La fabrication de nanomatériaux selon l'approche dite ascendante (*bottom-up*) consiste en la construction de structures atome par atome ou molécule par molécule. Ce procédé concerne les métaux, les céramiques, les semi-conducteurs, les polymères, les fullerènes et les nanotubes de carbone. Ces structures sont ensuite directement utilisées (p. ex. par catalyse) ou servent de briques élémentaires pour la construction d'architectures nano-structurées de complexité variable. Les briques élémentaires métalliques, les céramiques, les systèmes hybrides et auto-organisés sont obtenus par des transformations chimiques dites de chimie douce ou de procédés sol-gel. Les nanopoudres métalliques, les céramiques, les nanotubes et les fullerènes sont aussi obtenus par des procédés physiques de condensation gazeuse.

L'approche dite descendante (*top-down*) quant à elle vise à produire des nanomatériaux à partir de fractionnements successifs d'un matériau « classique » microstructuré. Cette méthode est essentiellement fondée sur l'application de sollicitations mécaniques dites « sévères » : chocs violents, fortes déformations (techniques de broyage mécanique) et effet d'alliage par sollicitation mécanique suivis de traitements thermiques, de consolidation ou de réactions chimiques.

Il existe également une méthode intermédiaire dite métasynthèse, qui permet de manipuler de plus grandes quantités d'atomes en modifiant des nanoparticules et en comptant sur leur auto-organisation.

Tableau 1: Les différentes méthodes de fabrication des nanomatériaux (partie a)*

Méthode de production	Principe de fonctionnement	Types de nanomatériaux	Taille des nanomatériaux
Méthodes physiques			
Évaporation / condensation sous pression inerte ou réactive	Évaporation d'un métal par chauffage, condensation de la vapeur métallique pour l'obtention des nanopoudres de taille nanométrique dispersées.	Fe, Ni, Co, Cu, Al, Pd et Pt Oxydes.	20 à 100 nm
Pyrolyse LASER	Interaction en jets croisés entre l'émission d'un laser CO ₂ et un flux de réactifs.	Si, SiC, SiCN, SiCNAlY, SiCO, Si ₃ N ₄ , TiC, TiO ₂ , fullerènes, suies, carbonées, etc.	15 à 20 nm
Fluide supercritique (sans réaction chimique)	Le fluide supercritique peut être utilisé en tant que solvant, anti-solvant, plastifiant, nébuliseur, phase d'émulsion, etc.	Matériaux pour la vectorisation de principes actifs	Quelques nm à quelques µm
Micro-ondes	Couplage avec les voies de synthèse des nanoparticules, permettant un chauffage plus rapide et plus homogène du milieu.	Ni, Ag	20 à 200 nm
Irradiation ionique / électronique	Plusieurs méthodes : dépôt d'énergie par des ions lourds rapides d'accélérateurs qui permet la réalisation de membranes polymères nanoporeuses; irradiation de la mobilité ionique permettant l'obtention des agrégats métalliques insérés dans des matrices vitreuses	Production de nanopores dans un matériau de dimensions macroscopiques ou de nanostructures immobilisées dans une matrice	Pas de donnée
Recuit à basse température de phases amorphes « massives »	Des nanostructures obtenues à partir de phases amorphes par traitement thermique de recristallisation	Alliages métalliques et intermétalliques A base de Al, Zr, Fe	Toute la gamme nanométrique
Plasma thermique	Les particules vaporisées ou fondues dans un plasma thermique sont trempées ou condensées sous forme de particules ultra fines.	Nanopoudres céramiques (TiC, TaC, SiC), des siliciures (MoSi ₂), des oxydes dopés (TiO ₂)	Pas de donnée
Dépôt physique en phase vapeur	Procédé physique par dépôt de vapeur mettant en œuvre l'évaporation ou la pulvérisation d'une cible métallique solide.	dépôts de TiN, CrN, (Ti,Al)N	Pas de donnée

* Extrait de AFSSET, 2006.

Tableau 2 : Les différentes méthodes de fabrication des nanomatériaux (partie b)*

Méthode de production	Principe de fonctionnement	Types de nanomatériaux	Taille des nanomatériaux
Méthodes chimiques			
Réactions en phase vapeur	Le procédé chimique par dépôt de vapeur (CVD) permet l'élaboration de couches minces par réaction chimique entre un composé volatil du matériau à déposer et la surface du substrat à recouvrir.	Matériaux de nature très diverse (carbures, nitrures, oxydes, alliages métalliques, etc.).	Quelques nm à quelques mm
Réactions en milieu liquide	Mise en solution de réactifs conduisant à la formation de nanoparticules par modification des conditions physico-chimiques du milieu (pH, température, concentration, etc.).	La plupart des métaux et oxydes	Quelques nm à quelques centaines de nm
Réactions en milieu solide	Ce procédé recouvre de nombreuses voies de synthèse qui contrôlent la taille des nanoparticules (notamment par la taille des produits initiaux, par la diffusion, par des sites réactionnels spécifiques ou par le volume réactionnel)	La plupart des métaux et oxydes	Quelques nm à quelques µm
Techniques sol-gel	Production de nanomatériaux à partir de solutions d'alkoxydes ou de solutions colloïdales sous forme de nanopigments cristallisés ou couches minces. Techniques fondées sur des réactions de polymérisation inorganiques.	La plupart des oxydes	Quelques nm à quelques centaines de nm
Fluide supercritique avec réaction chimique	Ajustement continu des propriétés physico-chimiques du milieu réactionnel sur une grande échelle par ajustement des paramètres de pression et de température sur de petites échelles afin de contrôler la réaction chimique et ainsi l'élaboration du matériau	La plupart des métaux, oxydes et quelques nitrures	Quelques nm à quelques mm
Méthodes mécaniques			
Mécano-synthèse et activation mécanique de procédés de la métallurgie des poudres	La mécano-synthèse consiste à broyer des poudres micrométriques (1 à 50 µm) de plusieurs alliages pour les mélanger.	Tous les types de matériaux (céramiques, métalliques, polymères, semi-conducteurs)	Particules de quelques nm à particules microniques nanostructurées
Consolidation et densification	Les techniques de consolidation permettent d'obtenir des pièces massives à partir de matériaux pulvérulents (poudres métalliques, céramiques, semi-conducteurs et organiques).	Pas de données	Pas de données
Forte déformation (hyper-corroyage)	Raffiner la structure d'un matériau cristallin (métal, céramique), jusqu'à obtenir une taille de grains de quelques dizaines de nanomètres. Les techniques utilisées sont la torsion, l'extrusion, etc.	Pas de données	Pas de données
Méthodes spécifiques pour les nanotubes de carbone			
Plusieurs méthodes (vaporisation laser, dispositif plasma CVD, dispositif thermique CVD)	Croissance de nanotubes de carbone par différentes techniques.	Carbone	Quelques nm à quelques centaines de nm

* Extrait de AFSSET, 2006.

3.2.1.2.2 Examen des postes de travail

La visite sur le lieu de production permet d'évaluer l'ensemble des processus de travail, notamment l'acheminement des matières premières, le conditionnement des nanomatériaux, le stockage des nanoparticules et des produits finis et l'élimination des déchets. L'analyse doit également prendre en compte les aspects suivants:

- Les matières premières utilisées, les produits intermédiaires et finis;
- Les quantités de produits manipulées et leur capacité à demeurer en suspension dans l'air;
- Les sources potentielles d'émission de nanoparticules (type, nombre, importance);
- Les voies d'exposition (respiratoire, cutanée, digestive);
- L'importance et la durée d'exposition;
- Les activités techniques de travail et la proximité avec la source cible (temps, habitude).

Lors de la visite du lieu de travail, les mesures de sécurité doivent également être évaluées. Il s'agit de faire un relevé visuel de la configuration du lieu de travail (espace, encombrement, etc.), du système général de ventilation (efficacité, défaillance, etc.), des équipements de protection individuelle et collective, mais aussi des mesures et procédures de prévention et de sécurité.

3.2.1.2.3 Analyse des produits finis

Du fait de leurs nombreuses propriétés notamment la réactivité de surface, les nanomatériaux possèdent des potentialités très diverses et offrent de multiples perspectives innovantes dans les domaines tels que la santé, l'informatique, l'industrie, etc. (Tableau 3). Il faut donc tenir compte du scénario selon lequel une instabilité des nanomatériaux dans les produits finis pourrait entraîner un risque pour la santé de ceux qui les manipulent. Une évaluation approfondie du produit, avant sa mise sur le marché, permettrait de réduire ce risque.

Si, à la suite de ces investigations, il apparaît qu'il existe un risque potentiel d'exposition, l'étape de la caractérisation des expositions doit être réalisée. Dans le cas contraire, les résultats seront compilés puis restitués. Même si l'intérêt pour les produits finis dépasse largement les objectifs de ce rapport, il est apparu essentiel de le noter. En effet, comme on s'intéresse à la réactivité des nanoparticules générées dans le but de conseiller l'industriel sur les précautions à prendre pour la protection des travailleurs et sur des application sécuritaires, il est important de se questionner aussi sur la stabilité des nanomatériaux dans les produits finis auxquels les travailleurs peuvent aussi être exposés.

Tableau 3: Application des nanomatériaux par secteurs d'activité*

Secteurs d'activités	Applications actuelles et potentielles
Aéronautique et automobile	Allègement des structures; revêtement auto; lubrifiant sur pièces mécaniques; pneumatiques plus durables et recyclables; pot catalytique; vitrage autonettoyant, peintures extérieures anti-rayures, anticorrosion et anti-salissures
Agro-alimentaire	Revêtement imperméable à l'air sur plastique (meilleure conservation); membrane pour traitement de liquides alimentaires; Marquage pour traçabilité
Chimie et matériaux	Pigments; encre d'imprimante; poudres céramiques; inhibiteurs de corrosion; catalyseur multifonctionnel; vitres anti-salissures et autonettoyantes; textiles et revêtements antibactériens et ultrarésistants; isolation thermique; membrane pour traitement de l'eau; traitement du bois
Cosmétique	Crèmes solaires anti-UV, anti vieillissement, brillance, coloration; pâtes à dentifrice plus abrasives; maquillage (rouge à lèvres)
Défense	Textiles légers; détecteurs et correcteurs d'agents chimiques et biologiques; systèmes de surveillance miniaturisés
Électronique et technique de communication	Matériaux isolant pour transistor; cellules solaires; bibliothèques électroniques de poche; ordinateurs et jeux électroniques ultra-rapides; technologies sans fil; écrans plats; polissage de disque dur
Énergie	Électrode de batterie à recharge (<1nm); cellules photovoltaïques; allègement de structure pour éolien; lampe à basse consommation
Environnement et écologie	Traitement de pollution et d'effluents; production d'eau ultra-pure; pesticides et fertilisants plus efficaces et moins dommageables; analyseurs chimiques spécifiques
Santé Pharmacie et biomédical	Médicaments et agent actifs; vaccins oraux; régénération des tissus, os et organes; kits d'autodiagnostic; tests de grossesse; biocompatibles pour implants; thérapie génique et analyse d'ADN; membrane pour dialyse
Textile, habillement	Revêtements minces, autonettoyants et hydrophobes; antibactérien, retard de feu; filtres UV et infrarouge; effets spéciaux; tissus indéformables et anti-salissures
Divers (applications transversales)	Matériau biomimétique (amélioration des performances); matériau par auto-assemblage; papier sécurisé et antifraude

* Adapté de AFSSET 2006; Patlolla et coll. 2010 et Ricaud et Witschger 2012.

3.2.2 Caractérisation de l'exposition

De façon générale, les nanoparticules sont des substances chimiques pour lesquelles des précautions doivent être prises en vue de protéger, entre autres, la santé et la sécurité des travailleurs, et ce, même si leur toxicité n'est pas encore avérée. La caractérisation de l'exposition consiste donc à mesurer la concentration de nanoaérosols, à faire une analyse physico-chimique des échantillons prélevés et à procéder à une évaluation toxicologique des particules (Figure). Ainsi, une meilleure connaissance des caractéristiques physiques et chimiques des nanomatériaux et du dosage notamment d'indicateurs biologiques d'exposition permettra d'accroître la surveillance. Il n'existe cependant pas encore de méthode standardisée ni de consensus international pour caractériser l'exposition aux nanoparticules. Ceci est aussi vrai pour la caractérisation de la toxicité où aucune méthode de référence n'existe jusqu'à maintenant.

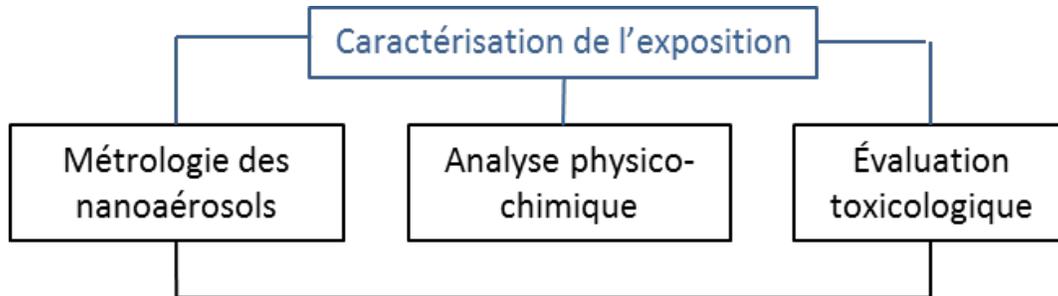


Figure 3: Démarche de caractérisation de l'exposition.

Un article récent de Schrurs et Lison (2012) a mis en évidence certaines questions qui méritent d'être posées lorsque nous avons à évaluer la toxicité des nanoparticules. La première interrogation porte sur la question relative à la taille. Les particules nanométriques sont-elles plus toxiques que celles micrométriques de même nature chimique? Cette question demeure encore non résolue à l'heure actuelle en raison de la difficulté d'obtenir des nanoparticules unitaires sans modifier la nature des milieux dans lesquels elles se trouvent. La deuxième question porte sur la capacité de pénétration des nanoparticules dans les cellules. Pour y répondre, nous devons connaître la chimie de surface des nanoparticules. De façon générale, les nanoparticules chargées ne pénètrent pas dans les cellules de façon passive. Cependant, un transport actif est toujours possible. La troisième question porte sur une toxicité qui serait dépendante de la cellule. Comme les cellules n'ont pas toutes les mêmes propriétés ni les mêmes fonctions, l'effet sur celles-ci pourrait-il aussi varier? La quatrième question porte sur l'influence de l'agrégation. Ce phénomène d'attraction entre les nanoparticules forme des amoncellements de nanoparticules de plusieurs dizaines de nanomètres entraînant des modifications de la cinétique des nanoparticules que l'on pourrait retrouver sous forme unitaire. La cinquième question à se poser en regard de la compréhension des nanoparticules est la même que l'on soulève lors de l'étude des mécanismes d'action, c'est-à-dire qu'elle est la propriété dominante qui influence majoritairement leur toxicité? Enfin, la sixième question a pour objet l'influence des interférences techniques et les contrôles positifs. Ces questions de base ne sont toujours pas résolues (Schrurs et Lison 2012) et correspondent aux défis auxquels nous devons répondre dans la sélection des tests chimiques et biochimiques appropriés.

Il est important de prendre en compte quelques critères lors de l'évaluation de l'exposition professionnelle. Cette évaluation doit privilégier la caractérisation des particules dispersées dans l'air, c'est-à-dire sous forme d'aérosol. De même, la gamme submicronique (diamètre compris entre 1 et 1000 nm) de la fraction de taille de l'aérosol doit être mesurée afin d'intégrer la mesure des agglomérats et des agrégats de nanoparticules (Witschger et coll. 2012). Différentes technologies offrant plusieurs possibilités sont actuellement disponibles permettant de caractériser les diverses propriétés des nanoparticules présentes dans l'échantillon.

Il n'est pas dans l'objectif du présent rapport de proposer un type de technique ou encore d'appareil plus qu'un autre. Cependant, la revue de la littérature a permis d'identifier un certain nombre de paramètres qui doivent incontestablement être considérés en matière de caractérisation. Il faut aussi préciser que la sélection de la technique de caractérisation ou de l'appareil se fera selon des critères qui demeurent acceptables autant pour l'industriel qui doit en assumer les coûts que pour le professionnel spécialisé en évaluation du risque sanitaire qui n'endossera aucun compromis mettant en péril la santé et la sécurité des travailleurs.

3.2.2.1 Métrologie des nanoaérosols

La mesure des échantillons doit être effectuée au moyen des différentes techniques d'échantillonnage et de prélèvement disponibles. Il s'agit d'identifier et de caractériser le nanoaérosol cible parmi les sources potentielles d'émission. Le nanoaérosol cible peut être mesuré à la source, dans la zone respiratoire, ou encore dans la zone proche ou éloignée du poste de travail. La zone respiratoire s'étend devant le visage de la personne et correspond généralement à une demi-sphère d'un rayon de 30 cm (INERIS 2011). Le champ proche correspond généralement à une sphère d'un rayon de 1 m centrée sur la tête de l'individu, tandis que le champ lointain s'étend au reste du local (Tielemans et coll. 2008) (Figure 4).

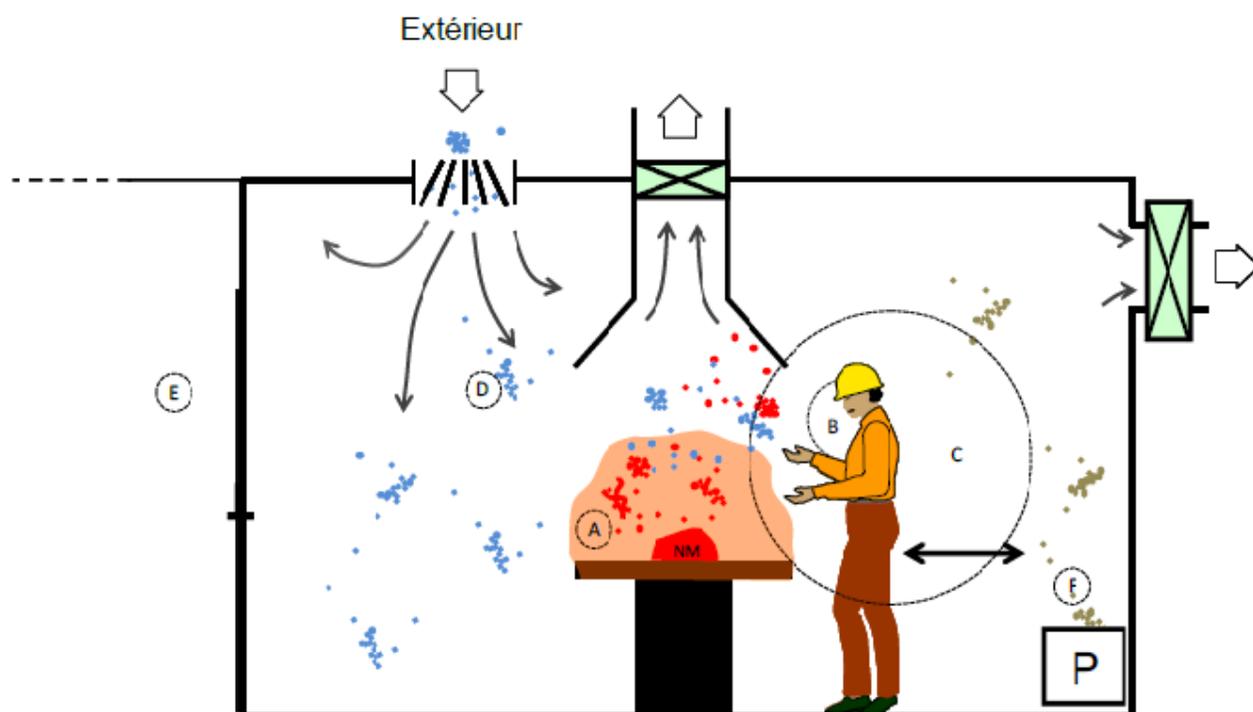


Figure 4: Schéma illustrant le positionnement des points de mesure dans un local de mise en œuvre de nanomatériau

En bleu, l'aérosol de fond issu de l'extérieur, en vert l'aérosol de fond issu d'une source ponctuelle P de particules, en rouge l'aérosol cible issu de la mise en œuvre du nanomatériau. Points de mesure à la source (A), dans la zone respiratoire (B), en champ proche de l'opérateur (C), en champ lointain de l'opérateur à hauteur des voies respiratoires à l'intérieur du local (D) ou à l'extérieur du local (E), à proximité de la source ponctuelle P de particules (F). Extraits de INERIS 2011 et Tielemans et coll. 2008.

3.2.2.2 Analyse physico-chimique

Après l'identification des différentes sources d'émission probables des nanoparticules, plusieurs types de mesures complémentaires peuvent être envisagés afin de déterminer la concentration en nombre (nombre/cm³) ou en surface (µm² ou nm²/m³), la distribution granulométrique, la composition chimique, la surface spécifique et la réactivité de surface des nanoparticules; leur forme, leur taille, leur structure cristalline, leur solubilité ou encore leur capacité à former des agrégats ou agglomérats (Tableau 4). Une

large gamme d'instruments existe dans la littérature et d'autres sont en cours d'élaboration. Le choix de l'instrument doit se faire en fonction du type d'étude à entreprendre.

L'analyse physico-chimique est l'une des étapes déterminantes dans l'évaluation des risques liés aux aérosols (ou nanoaérosols). Elle permet de déceler, sur les échantillons prélevés, les groupements tels que les ions, les métaux, les composés organiques, etc. qui présentent une réactivité chimique pertinente. La composition des particules est un autre paramètre conditionnant la capacité à réagir avec le matériel biologique. Par exemple, la production de radicaux libres, des groupements instables de courte demi-vie mais très réactifs, peut moduler différents processus biologiques comme un stress oxydatif ou encore un processus inflammatoire (Brown et coll. 2002; Kroll et coll. 2011). Par ailleurs, la présence de métaux tels que le cuivre, le chrome, le vanadium, etc. est importante dans la synthèse de certaines nanoparticules. Pourtant, ces métaux peuvent catalyser la production d'espèces radicalaires (Brown et coll. 2002). L'ensemble de ces caractéristiques est déterminant dans l'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition aux nanoparticules.

Tableau 4: Principaux paramètres physico-chimiques à considérer dans la caractérisation de l'exposition*

Principaux paramètres	(Oberdorster et coll. 2005b)	(Powers et coll. 2007; Powers et coll. 2006)	(Thomas et coll. 2006)	Warheit et coll. (2008)	(Klaine et coll. 2008)
Taille et distribution (granulométrie)	+	++	++	++	++
Agrégats/agglomérats	+	++	+	++	+
Structure cristalline	+	+	+	++	
Composition chimique	+	+	+		++
Surface spécifique et porosité	+	++	+	++	++
Réactivité de surface		++	+	++	+
Charge de surface (potentiel zeta)		+	+	++	+
Forme et morphologie		++	++		+
Solubilité /dissolution		+	+		++
Propriétés physiques / chimiques (pureté, etc.)		++		++	
Méthodes de synthèse				++	

Légende : + : Important ++ : Prioritaire

* Adapté de Stone et coll. 2010

3.2.2.3 Évaluation toxicologique

Comme toute substance chimique, la toxicité potentielle des nanoparticules lorsque celles-ci se retrouvent dans l'organisme humain va dépendre notamment de leurs propriétés physico-chimiques (taille, réactivité de surface, solubilité dans les liquides biologiques, etc.). Certes, peu de données sont actuellement disponibles sur la toxicologie des nanomatériaux manufacturés. Cependant, la connaissance des différentes voies d'exposition de l'organisme apparaît comme un pré-requis indispensable à l'évaluation toxicologique (Yah et coll. 2012). Au cours des différentes phases de pharmacocinétique représentées par l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion, les

nanoparticules, en raison de leurs caractéristiques spécifiques, semblent adopter des comportements différents de ceux des substances chimiques.

La possibilité pour les nanoparticules de traverser les barrières membranaires et de se retrouver dans la circulation générale a déjà été démontrée (Oberdorster et coll. 2005a; Ostiguy et coll. 2008). Même si globalement les mécanismes de toxicité des nanoparticules sont similaires à ceux des particules de plus grande taille, la surface qu'elles occupent par unité de poids augmente leur réactivité. Par exemple, l'or qui représente un métal inerte à l'échelle micrométrique est considéré comme catalyseur à l'échelle nanométrique. Ainsi, beaucoup de modes d'action sont similaires, mais exacerbés à l'échelle nanométrique. Cette propriété est très importante dans la mesure où des nanoparticules peuvent produire des espèces réactives d'oxygène (Brown et coll. 2002), entraînant des phénomènes de stress oxydant et des réponses inflammatoires pouvant induire des dommages à l'ADN et conduire à de la génotoxicité (Singh et coll. 2009). Aussi, la taille des nanoparticules favorise leur distribution dans des organelles inaccessibles pour les particules micrométriques et l'induction d'un stress oxydatif (AshaRani et coll. 2009; Sharma et coll. 2012).

Lors d'une évaluation toxicologique des nanoparticules, une attention particulière doit être portée aux organes cibles les plus sensibles (foie, reins, poumons, système nerveux central, rate, etc.). Ainsi, le choix des cellules dans le protocole d'analyse est déterminant. En effet, la toxicité des nanomatériaux ne peut être uniquement imputée à leurs propriétés physico-chimiques. L'analyse de la toxicité doit également prendre en compte leur capacité à interagir avec les constituants liés à une matrice cellulaire basée sur un ensemble de lignées de cellules sensibles. Ainsi, des lignées cellulaires d'origine humaine et dérivées d'organes directement exposés aux nanomatériaux par inhalation (poumon: A549, CaLu3), par application cutanée (peau: HaCaT) ou par ingestion (côlon: CaCo2) peuvent être utilisées pour des tests *in vitro* (Banga et coll. 2012; Gavini et coll. 2011; Jaeger et coll. 2012; Kroll et coll. 2011). De même, les lignées cellulaires d'origine animale, telles que les cellules épithéliales pulmonaires (RLE-6TN), les fibroblastes (NIH-3T3), les macrophages (RAW264.7), tout comme les cellules épithéliales rénales (MDCK, MDCK II, NRK52E), peuvent être adaptées pour la détection des biomarqueurs d'exposition ou d'effets pour ces organes cibles (Kroll et coll. 2011). Ceci permet d'avoir une vue plus complète sur l'impact biologique des nanomatériaux (Kroll et coll. 2011). Les tests toxicologiques peuvent également être orientés vers le potentiel reprotoxique et immunotoxique des nanoparticules. Le détail des tests susceptibles d'être réalisés est consigné au Tableau 5. De façon générale, la réalisation de tests toxicologiques approfondis semble indispensable pour la caractérisation des dangers liés à l'exposition aux nanoparticules. La préférence donnée ici au test *in vitro* se justifie par le souci d'obtenir une réponse sur la réactivité à un coût abordable pour l'industriel.

Tableau 5: Principaux tests toxicologiques (*in vitro/in vivo*) adaptés selon le type de nanoparticules et les objectifs poursuivis*

Tests toxicologiques	Suggestions de tests disponibles
Tests de viabilité / prolifération cellulaire	Test Résazurine, test de rouge neutre, test de comptage au bleu trypton: dénombrement de la charge globale cellulaire
Test d'intégrité membranaire	Test de l'activité du <i>Lactate Déshydrogénase</i> (LDH)
Test d'activité mitochondriale	Test MTT ou WST1, test MTT
Test d'activité métabolique	Test SrB
Test de stress oxydant et d'inflammation	Activité SOD, GPx, CAT, GST, NF-kb, interleukines (IL-1, IL-6, IL-8)
Test de génotoxicité	Test des comètes, test micronoyaux
Test d'apoptose	Test d'activité caspase, test d'asymétrie membranaire
Test de localisation	Microscopie électronique en transmission, microscopie confocale
	Bio-cinétique, cancérogenèse
Tests <i>in vivo</i>	Test de toxicité aiguë ou subaiguë
	Toxico-cinétique: absorption, distribution, métabolisme, excrétion (ADME)

* D'après Aitken et coll. 2011et OECD 2009.

3.2.3 Caractérisation du risque d'exposition sanitaire

La caractérisation du risque d'exposition sanitaire consiste en une analyse des résultats qui permet de produire un profil de toxicité sur la base des différents tests réalisés. Elle prend en compte la démarche générale de l'évaluation des risques sanitaires, c'est-à-dire depuis les conditions et méthodes de préparation et les analyses de toxicité jusqu'à la confrontation des résultats avec les données bibliographiques. Il s'agit ici de la synthèse des données acquises tout au long des étapes précédentes pour arriver à porter un jugement d'expert. Plus la nanoparticule sera documentée suivant les étapes d'évaluation préliminaires de l'exposition (informations scientifiques et techniques, caractéristiques des nanomatériaux) et de caractérisation de l'exposition, plus le jugement de l'expert sera juste (Figure 5).

Dans cette évaluation, on s'intéresse principalement à la caractérisation de la nanoparticule comme entité ayant un potentiel réactif vis-à-vis du matériel biologique. Cette approche diffère beaucoup de celle d'autres agences européenne, canadienne ou américaine qui vont évaluer et caractériser le risque soit pour les travailleurs ou pour la population. Ainsi une nanoparticule peut être déclarée 1) comme étant sécuritaire peu importe le type d'usage, 2) restreinte à des usages autres qu'alimentaire, ou encore 3) utilisable seulement dans des conditions qui demandent des précautions particulières. La démarche complète d'évaluation quantitative du risque lié aux expositions aux nanoparticules se retrouve aux tableaux synthèses 6 et 7.

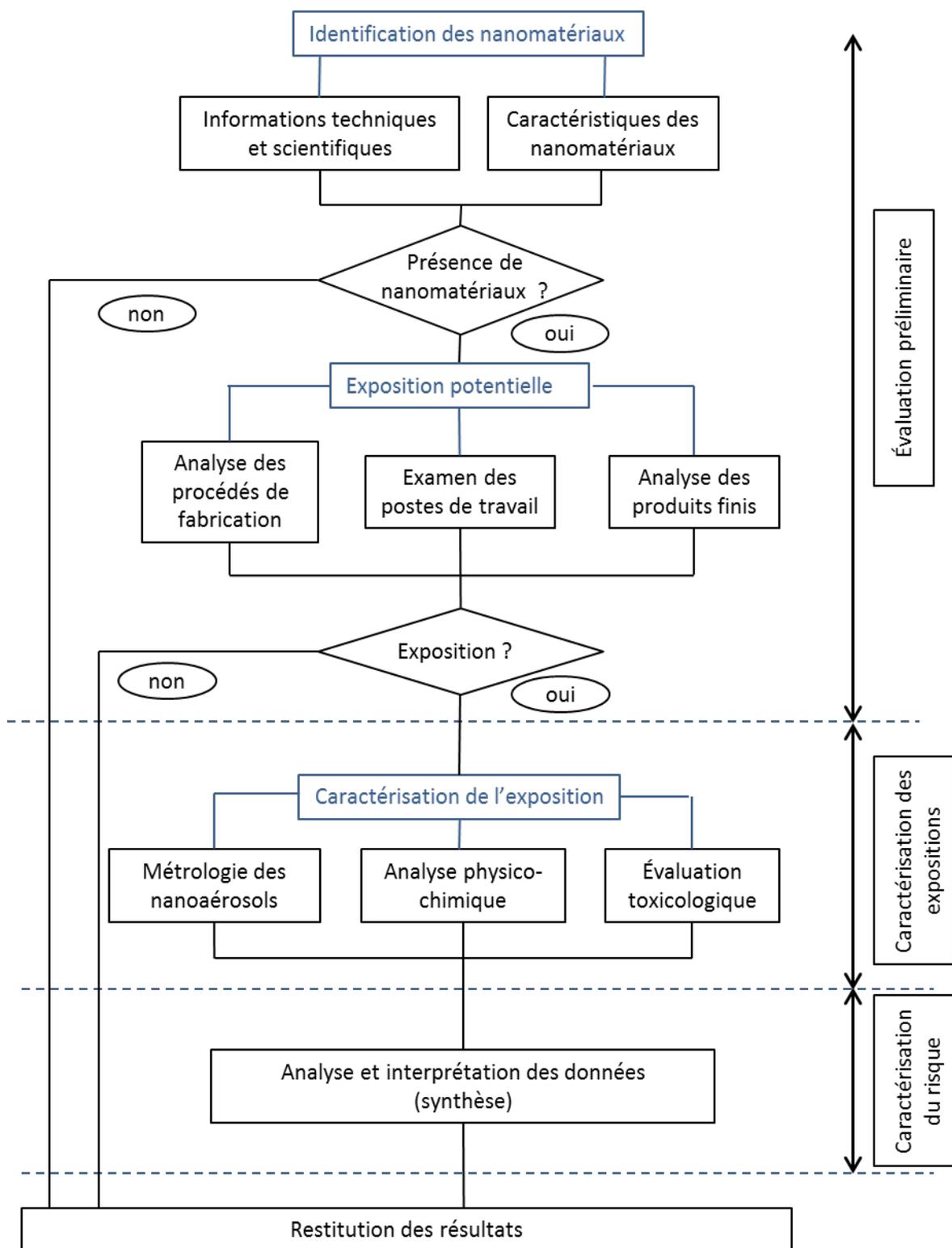


Figure 5 : Arbre d'analyse décisionnel du processus d'évaluation des risques sanitaires des nanomatériaux.

Tableau 6 : Grille d'analyse décisionnelle d'évaluation des nanomatériaux manufacturés (étape 1).

Étape	Objectif	Démarche	Matériels et moyens utilisés
Évaluation préliminaire de l'exposition	Identification des nanomatériaux	Informations scientifiques et techniques <ul style="list-style-type: none"> • Documentation scientifique • Fiches de données toxicologiques • Clichés de microscopie (taille et forme des particules primaires) 	– Compteur de noyaux à condensation (CNC) – Compteur optique de particules portable (COP) – Revues bibliographiques
		Caractéristiques des nanomatériaux <ul style="list-style-type: none"> • Poudres fines, granulaires ou colloïdales • Forme, taille, agrégat ou agglomérat • Aire spécifique, masse volumique, surface spécifique volumique (m^2/cm^3) 	
	Exposition potentielle	Analyse des procédés de fabrication <ul style="list-style-type: none"> • Procédés de fabrication et le degré de confinement à chaque étape de la préparation • Matières premières utilisées, les produits intermédiaires et les produits finaux • Quantités totales de nanomatériaux manipulés • Application des nanomatériaux • Capacité des matériaux à se mettre en suspension dans l'air 	
		Examen des postes de travail <ul style="list-style-type: none"> • Capacité des matériaux à contaminer les atmosphères de travail • Sources potentielles d'émission d'aérosols de fond : type, nombre, importance • Activités techniques de travail : proximité de la source cible, temps, habitude • Voies d'exposition (inhalation, cutanée, ingestion) • Importance et durée d'exposition • Configuration du lieu de travail : espace, encombrement, etc. • Ventilation générale et localisée : type, système, efficacité • Mesures et procédures de prévention et de sécurité 	
		Analyse des produits finis	

Tableau 7 : Grille d'analyse décisionnelle d'évaluation des nanomatériaux manufacturés (étapes 2, 3 et 4).

Étape	Objectif	Démarche	Matériels et moyens utilisés
Caractérisation de l'exposition	Quantification de l'exposition	<p>Métriologie des nanoaérosols</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mesurage de l'aérosol cible et de l'aérosol de fond (bruit de fond) • Métriologie <i>in situ</i> • Concentration en nombre, en surface géométrique, en masse 	<ul style="list-style-type: none"> – Compteur optique de particules portable – Compteur de noyaux de condensation – Spectromètre optique – Microscopie électronique à transmission ou à balayage – Impacteur en cascade – Prélèvement à poste fixe de la fraction alvéolaire
		<p>Analyse physico-chimique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Propriétés physico-chimiques des nanomatériaux (taille, morphologie, aire spécifique, réactivité de surface) • Propriétés morphologiques (distribution en taille, en forme) • Distribution granulométrique en nombre et en masse • Composition chimique (composés inorganiques, ioniques, organiques, etc.) • Solubilité des matériaux dans les liquides 	
		<p>Évaluation toxicologique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toxicité aiguë, cytotoxicité • Altération membranaire • Modification des paramètres sanguins • Stress oxydatif, réaction inflammatoire • Modification génétique 	<ul style="list-style-type: none"> – Lecteur d'ELISA, HPLC – Système hématologique – Détecteur western blot – Cryométrie en flux
Caractérisation du risque	Analyse et interprétation des données	<p>Évaluation des risques sanitaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Méthode et préparation des mesures • Mode et conditions des observations et des analyses • Relation exposition-réponse • Démarche générale de l'évaluation (poste d'exposition, bruit de fond, aérosol cible, etc.) • Confrontation des résultats avec les données de la littérature 	<ul style="list-style-type: none"> – Expertise technique – Expertise scientifique – Bibliographies
Restitution des résultats			

3.3 Évaluation de la démarche

L'évaluation de cette démarche s'est faite, d'une part, en contactant une compagnie européenne en France (Arkema, première industrie chimique en France) et une compagnie québécoise (Raymor, fierté du secteur des nanotechnologies au Québec) ayant toutes deux une envergure internationale et, d'autre part, lors de deux présentations à des congrès internationaux impliquant des compagnies dans le domaine des nanotechnologies : la conférence internationale Ne³LS, tenue à Montréal (1-2 novembre 2012) et Nanosafe 2012, ayant eu lieu à Grenoble (13-15 novembre 2012).

Tous les participants ont reconnu la nécessité d'établir un protocole comme celui-ci afin d'évaluer correctement les nanoparticules générées et vendues sur le marché. Ils ont également bien accueilli l'idée de proposer ce type de méthodologie dans l'optique d'établir une certification de la nanoparticule qui sera mise sur le marché. Toutefois, les participants se sont interrogés davantage sur un autre point : qui sera responsable de cette certification ? De plus, les personnes du milieu industriel ont été interpellées par les questions portant sur les sources de financement de l'évaluation. Il semble qu'une instance neutre, financée à la fois par l'industrie et par les gouvernements, soit favorisée. Les industriels ont aussi mentionné que ce type d'initiative est similaire à celui des produits bios ou verts, et l'adopter contribuerait à conforter un sentiment de confiance chez le public.

Au final, des modifications ont été apportées à la démarche qui avait été présentée, davantage sur le descriptif que sur la démarche elle-même (Tableaux 6 et 7). Par exemple, nous avons modifié la description faisant état de la toxicité d'une nanoparticule puisque cette appellation fait référence à la méfiance de l'industrie en raison de l'image négative que cela représente. À la place, nous utilisons le terme nanosécurité ou encore, on parle de la réactivité d'un produit avec le matériel biologique. Pour les toxicologues, cette variante dans la terminologie n'a aucun impact. Par contre, elle permet un meilleur dialogue avec les industriels.

4. DISCUSSION

L'objectif général de ce projet était d'élaborer une grille d'évaluation de l'exposition aux nanomatériaux permettant leur manipulation sécuritaire, mais aussi d'initier les premières étapes conduisant à une certification des produits nano de synthèse chez les industriels, en partenariat avec les spécialistes en impact sanitaire. Un critère important pour convaincre les industriels était lié à l'adoption d'une approche simple et progressive, c'est-à-dire qui permet d'arrêter l'expertise à différentes étapes et qui n'est pas trop onéreuse. Cependant, pour convaincre l'évaluateur du risque sanitaire, l'approche devait permettre de porter un jugement d'expert sur la base de mesures qui soient les plus précises possible. C'est dans cet esprit que fut développée la grille décisionnelle présentée aux Tableaux 6 et 7.

Pour ce faire, une revue de la littérature a permis d'identifier la méthodologie d'évaluation des nanomatériaux sur laquelle s'appuyer. Cette revue a permis de comprendre que la caractérisation de la nanoparticule est une étape essentielle. La littérature rapporte aussi une multitude de tests toxicologiques et tests de caractérisation chimique (Oberdorster et coll. 2005a; Stone et coll. 2010). Cependant, il était important d'identifier un minimum de tests pouvant générer le maximum d'informations, suivant les critères énoncés ci-haut. Les tests toxicologiques répertoriés dans ce rapport sont les plus couramment utilisés dans l'étude des nanotechnologies de même que dans le rapport de l'Organisation de coopération et de développement économique (Aitken et coll. 2011; OCDE 2009) (voir Tableau 7).

La revue des méthodologies d'évaluation des nanomatériaux a également révélé que la quantification du risque liée à une évaluation sanitaire des nanomatériaux reste encore très complexe du fait du manque de données sur leur toxicité potentielle, surtout chez l'homme. Même si, dans la littérature, plusieurs méthodes de quantification du risque sont proposées – Grille de précaution pour les nanomatériaux (FOPH/FOEN 2008); NanoRisk Framework (Dupont Company 2007); Application of a Pilot Control Banding Tool for Risk Level Assessment and Control of Nanoparticles Exposures (Paik et coll. 2008) –, la plupart de ces approches ne prennent malheureusement pas en compte tous les paramètres des nanomatériaux à chaque étape de leur cycle de vie. En effet, les paramètres pris en compte pour la quantification du risque (p. ex. la pondération des scores dans le calcul) ne sont pas forcément identiques selon la méthodologie proposée. Or, c'est justement au cours du cycle de vie que les niveaux de danger et d'exposition qui définissent le risque sont évalués. L'AFSSET, dans son rapport – Saisine « Nanomatériaux et produits de consommation » – proposait la mise en place d'un référentiel qui prendrait en compte les paramètres indispensables à l'évaluation des risques (AFSSET 2010). Ce référentiel a pour but de définir la nature des réponses attendues, notamment en mettant ces paramètres en relation avec les différents tests standards, ce qui permettrait d'alimenter correctement la grille de cotation. À notre connaissance, ce référentiel n'a pas encore été finalisé.

Il appert qu'aucune des méthodes revues ne permet de quantifier le risque de la nanoparticule étudiée dans une perspective de certification des produits nanotechnologiques. Cependant, l'analyse de cette littérature a permis de concevoir une méthodologie permettant à l'industriel de connaître son produit et l'application qu'il devrait en faire. L'approche proposée se base sur la démarche d'évaluation de risques sanitaires proposée par le NRC en 1983 (NRC 1983). Il s'agit donc d'évaluer la source potentielle, l'exposition et la relation dose-réponse, puis de caractériser le risque sanitaire sur la base d'observations factuelles.

La grille d'analyse décisionnelle proposée comprend : 1) une évaluation préliminaire des risques, 2) une caractérisation de l'exposition, 3) une caractérisation du risque et 4) un volet de restitution des résultats. La première étape est essentielle dans la mesure où une étude récente, réalisée en partie par notre équipe, a montré que plusieurs industriels, en particulier ceux qui sont des utilisateurs de poudre de nanoparticules, ignorent s'ils utilisent ou s'ils sont exposés à des nanoparticules (Ostiguy, et coll. 2013, Endo et coll. 2014). L'évaluation préliminaire permet de rassembler toute l'information disponible sur la nanoparticule évaluée. Ce type d'évaluation théorique, peu coûteuse pour l'industriel, permet de déterminer si l'information est suffisante pour aborder l'étape suivante, soit celle de la caractérisation de l'exposition. L'évaluation préliminaire reste tout de même assez complète, car elle intègre, entre autres, une revue de la littérature et des caractéristiques de la nanoparticule étudiée, une visite des lieux et une revue des procédés de fabrication. Une fois cette étape terminée, l'industriel devrait avoir une très bonne idée du type et de la nature de la nanoparticule présente.

L'étape suivante correspond à la caractérisation de l'exposition. Cette étape nécessite l'utilisation d'équipements spécialisés pour procéder à une caractérisation de la nanoparticule et de sa toxicité potentielle (voir Tableaux 6 et 7). La caractérisation de l'exposition devrait permettre de rassurer le travailleur sur la contamination possible du lieu de travail par les nanoparticules produites. L'évaluation toxicologique mettra en relation la nanoparticule étudiée avec le matériel biologique. La majorité des tests suggérés dans la grille d'analyse décisionnelle sont des tests *in vitro*. Ces tests ont une capacité limitée à répondre à une question autre que celle concernant le mécanisme d'action, mais ils ont l'avantage de quantifier un niveau de réactivité, lorsque comparé à l'échantillon témoin. L'utilité première de ces tests n'est pas d'extrapoler les résultats *in vitro* vers le *in vivo*, mais plutôt d'identifier un degré de réactivité et, si possible, de le quantifier. L'utilisation des tests *in vitro* est suggérée pour leur capacité à donner une réponse reproductible, mais aussi parce qu'ils permettent de limiter les coûts engagés par l'industriel pour obtenir des informations fiables sur son produit. Toutefois, cette étape de la grille décisionnelle doit être discutée afin de définir une approche permettant d'établir des seuils quantitatifs ou qualitatifs pertinents pour les paramètres étudiés, seuils qui pourront ensuite être associés à des scores représentatifs du niveau de risque. Ce travail d'analyse est beaucoup plus complexe et requiert des connaissances tant en métrologie des aérosols qu'en évaluation de l'exposition en milieu du travail.

Une fois que le danger et l'exposition ont été caractérisés, il reste une étape importante qui consiste à caractériser le risque (voir Tableau 7). Cette étape a pour but d'analyser et d'interpréter les données reçues avec la perspective de quantifier et de qualifier le niveau de risque lié à la nanoparticule d'intérêt. Pour quantifier ou qualifier ce risque, nous proposons une démarche de synthèse des caractérisations précédentes (exposition et danger) afin de porter un jugement. Des outils ont récemment été développés pour établir une échelle de risque. Ainsi, l'ANSES a publié un document qui propose de caractériser le niveau de risque des nanotechnologies dans les situations où les degrés d'incertitude sont *a priori* élevés, en utilisant une gestion graphique graduée des risques, mieux connue sous l'appellation de « control banding » (ANSES 2011). Une méthode poursuivant les mêmes objectifs a aussi été présentée grâce à une collaboration suisse entre l'Office fédéral de la santé publique (FOPH) et l'Office fédéral de l'environnement (FOEN) (FOPH/FOEN 2008). Il s'agit d'une matrice de précaution capable d'estimer un risque potentiel non spécifique lié aux nanotechnologies. Cette méthode se base sur des critères de danger liés à la réactivité chimique et biologique de la nanoparticule (que représente la nanoparticule sur son environnement au sens large). Cette matrice permet d'établir un niveau d'alerte, comme c'est le cas pour la méthode proposée par l'ANSES.

De nouvelles approches stratégiques d'évaluation du risque sanitaire se servent d'équipements sophistiqués de caractérisation mais aussi d'une approche *in silico* de comparaison d'activité *in vitro* par le Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) (Cohen et coll. 2012; Pulskamp et coll. 2007). Comme décrit par Cattaneo et coll. (2010), l'utilisation de méthodes *in silico*, comme la nano-QSAR et PSAR, est hautement souhaitable afin d'accélérer et de rationaliser les étapes dans la recherche toxicologique. Cependant, ces méthodes ne sont pas une alternative, mais plutôt une introduction aux travaux expérimentaux (Cattaneo et coll. 2010). Les approches *in silico* permettent de corréler et d'exploiter le plein potentiel des études *in vitro*.

En raison des doutes qui subsistent à l'égard de la problématique liée aux organismes génétiquement modifiés, mieux connu sous l'acronyme OGM, la population est plus critique face aux nouvelles technologies. Les nanotechnologies, dont l'impact financier attendu est de 1000 milliards de dollars US par an, tous secteurs confondus (AFSSET 2006), doivent être développées selon un plan très détaillé et surtout, que ce soit fait en synchronisme avec la population. Même si l'argent investi par les gouvernements et le monde des affaires est important, le manque d'information autant que la désinformation concernant la nanotechnologie sont des éléments suffisants pour soulever les craintes de la population à l'égard du développement présent et futur de cette industrie. La science découvre de plus en plus d'effets délétères liés aux nanoparticules, ce qui incite les compagnies à mitiger l'information véhiculée. Un lien de confiance doit être établi pour favoriser un développement responsable en accord avec la population.

Il est concevable de prétendre qu'un plan de certification des nanoparticules sur la base de critères d'évaluation des risques sanitaires aurait des effets bénéfiques sur la sûreté des nanoparticules utilisées, ce qui rassurerait la population. En fait, la mise en place d'un protocole de certification aiderait les industriels à identifier le niveau de toxicité des nanoparticules, ce qui leur permettrait d'établir une méthodologie de travail adaptée aux risques potentiels lors de la manipulation des nanoparticules dans une perspective nanosécuritaire et contrôlée des postes de travail. Ainsi les travailleurs seraient mieux protégés et, par le fait même, moins exposés aux risques potentiels des nanoparticules. De plus, cette certification des nanoparticules permettrait aux industriels d'orienter la mise en marché de leurs produits.

L'originalité de ce travail revient au désir des auteurs d'initier les premières étapes conduisant à une certification des produits issus des nanomatériaux de synthèse, en partenariat avec les industriels et les spécialistes en impact sanitaire. Ainsi, une approche d'évaluation volontaire, faite par des experts indépendants et qui permettrait d'établir des contraintes d'utilisation, aurait sans doute pour avantage d'augmenter la confiance du public. En raison de la transparence de cette démarche méthodologique, l'industrie pourrait se servir de sa certification dans son plan de développement et de marketing et pourrait ainsi être considérée comme un citoyen corporatif responsable.

5. CONCLUSION

Ce travail d'évaluation constitue un nouveau jalon vers un programme de certification des nanoparticules et, malgré sa portée actuelle limitée, il conserve un caractère original. Des discussions tenues lors des congrès où ce travail a été présenté ont fait réaliser que des agences en Europe, mais aussi dans les grandes industries, réfléchissent et préparent présentement des initiatives similaires. Un certain nombre d'organisations gouvernementales comme l'OCDE, le comité ISO229, la National Nanotechnology Initiative (NNI), le National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) et NanoQuébec s'intéressent aux nanotechnologies. Cependant, aucun protocole n'a encore été proposé de façon à encadrer la synthèse des nanoparticules dans la perspective d'établir un cadre de restriction volontaire pour l'industrie. Cette volonté de s'autoréguler a pour impact de démontrer la transparence dont veulent faire preuve les industriels et d'exposer un esprit d'entrepreneuriat tourné vers la nanosécurité. Ce travail n'est que le premier pas vers une structure qui satisfait à la fois l'évaluateur du risque sanitaire puisqu'il se base sur les principes développés en 1983 par le NRC, et l'industriel, générateur de nanoparticules. Une seconde étape devra suivre pour sélectionner les tests (de caractérisation chimique et biologique) dans une perspective de standardisation de l'approche.

En définitive, ce travail a mené au développement d'une démarche permettant de prioriser la réactivité des nanoparticules et de comprendre l'interaction des nanoparticules avec le matériel biologique pour ainsi établir une limite d'usage pour le type de nanoparticule évalué. En établissant ce plan méthodologique, les auteurs ont voulu faire preuve de transparence afin d'accroître la confiance des travailleurs et du public envers le développement industriel des nanoparticules.

Bien que nous ayons décrit une méthodologie d'évaluation des risques sanitaire en vue d'établir une démarche intégrée de nanosécurité, quelques points non traités dans ce rapport feront l'objet d'une seconde phase afin de rendre l'approche de certification fonctionnelle. Le non traitement de ces points en suspens était motivé par l'intérêt de proposer, dans ce travail préliminaire, une méthode simple et pratique d'évaluation des risques. Les points en suspens résident dans la sélection des tests biologiques et chimiques à utiliser dans cette méthodologie, selon des paramètres qui feront référence aux critères de l'évaluation du risque sanitaire ainsi qu'à la capacité des industriels à absorber les coûts liés à la certification. Le développement d'un outil permettant de quantifier ou de qualifier la caractérisation du risque sur la base des tests biologiques et chimiques, mais aussi sur la base de l'exposition potentielle constitue également un aspect de la démarche qui n'a pas été abordé.

Ainsi, comme étape subséquente au développement de cette approche standardisée, les auteurs prévoient raffiner la caractérisation du risque sanitaire en adaptant une matrice similaire à celles de l'ANSES et de la FOPH/FOEN, qui ont le mérite de suggérer, en les qualifiant, des niveaux d'alerte ou de sécurité en lien avec l'exposition mais aussi aux dangers potentiels que peut constituer les nanoparticules. Il s'agira ici de construire une matrice ou de développer un algorithme permettant d'arriver à pointer un degré de risque potentiel sur une échelle de risque. Cette matrice aura les caractéristiques d'établir un niveau de sécurité sur la base d'une utilisation potentielle restreinte ou globale des nanoparticules.

6. BIBLIOGRAPHIE

AFSSET (2006). Les matériaux: Effets sur la santé et sur l'environnement. Saisine n° 2005/010, AFSSET, pp. 1-248.

AFSSET (2010). Évaluation des risques liés aux nanomatériaux pour la population générale et dans l'environnement. Comité d'Experts Spécialisés « Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements, Saisine n°2008/005, AFSSET. pp. 1-223, 15 mars.

Aitken, R. A., Bassan, A., Friedrichs, S., Hankin, S. M., Hansen, S. F., Holmqvist, J., Peters, S. A. K., Poland, C. A. et Tran, C. L. (2011). Specific Advice on Exposure Assessment and Hazard/Risk Characterisation for Nanomaterials under REACH (RIP-oN 3) Final Project Report. RNC/RIP-oN3/FPR/1/FINAL, pp. 1-259.

ANSES (2011). Développement d'un outil de gestion graduée des risques spécifique au cas des nanomatériaux. Saisine N°2008-SA-0407 .

AshaRani, P. V., Low Kah, M. G., Hande, M. P. et Valiyaveetil, S. (2009). Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano* **3**(2), 279-290.

Banga, A., Witzmann, F. A., Petrache, H. I. et Blazer-Yost, B. L. (2012). Functional effects of nanoparticle exposure on Calu-3 airway epithelial cells. *Cell Physiol Biochem* **29**(1-2), 197-212.

Brown, D. M., Donaldson, K., Borm, P. J., Schins, R. P., Dehnhardt, M., Gilmour, P., Jimenez, L. A. et Stone, V. (2004). Calcium and ROS-mediated activation of transcription factors and TNF-alpha cytokine gene expression in macrophages exposed to ultrafine particles. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **286**(2), L344-L353.

Brown, D. M., Stone, V., Findlay, P., MacNee, W. et Donaldson, K. (2002). Increased inflammation and intracellular calcium caused by ultrafine carbon black is independent of transition metals or other soluble components. *Occup Environ Med* **57**(10), 685-691.

Cattaneo, A. G., Gornati, R., Sabbioni, E., Chiriva-Internati, M., Cobos, E., Jenkins, M. R. et Bernardini, G. (2010). Nanotechnology and human health: risks and benefits. *J Appl Toxicol* **30**(8), 730-744.

Chevillard, S. (2010). Risque toxicologique des nanoparticules « Effets sur la santé ? Disponible en ligne à: http://www.sfrp.asso.fr/IMG/pdf/16_-_Chevillard.pdf [Dernière consultation: 6 janvier 2015].

Cohen, Y., Rallo, R., Liu, R. et Liu, H. H. (2013). In Silico Analysis of Nanomaterials Hazard and Risk. *Acc Chem Res* **46**(3), 802-812.

Conseil des académies canadiennes (2008). Petit et différent: perspective scientifique sur les défis réglementaires du monde nanométrique. 151 pages. Disponible en ligne à: [http://sciencepourlepublic.ca/uploads/fr/assessments%20and%20publications%20and%20news%20releases/nano/\(2008_07_10\)_report_on_nanotechnology_fr.pdf](http://sciencepourlepublic.ca/uploads/fr/assessments%20and%20publications%20and%20news%20releases/nano/(2008_07_10)_report_on_nanotechnology_fr.pdf) [Dernière consultation: 9 avril 2015].

- Dupont Company (2007). Environmental defense - Dupont nano partnership. pp. 1-104. DuPont.
- Dupont, W. D. (1989). Converting Relative Risks to Absolute Risks: A Graphical Approach. *Statistics in Medicine* **8**, 641-651.
- Endo, C.-A., Ostiguy, C., Emond, C. et Dossa, I.N.(2014) Portrait de la nanotechnologie au Québec dans les milieux industriels et de la recherche universitaire et publique. Études et recherches R-854, IRSST, Montréal, 90 p. Disponible en ligne à : <http://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/R-854.pdf> [Dernière consultation : 9 avril 2015].
- FOPH / FOEN (2008). Guideline on the precautionary matrix for synthetic nanomaterials (Version 1.0). Federal Office for Public Health (FOPH) / Federal Office for the Environment (FOEN).
- Gavini, E., Spada, G., Rassa, G., Cerri, G., Brundu, A., Cossu, M., Sorrenti, M. et Giunchedi, P. (2011). Development of solid nanoparticles based on hydroxypropyl-beta-cyclodextrin aimed for the colonic transmucosal delivery of diclofenac sodium. *J Pharm Pharmacol* **63**(4), 472-482.
- Helland, A., Scheringer, M., Siegrist, M., Kastenholz, H. G., Wiek, A. et Scholz, R. W. (2008). Risk assessment of engineered nanomaterials: A survey of industrial approaches. *Environ Sci Technol* **42**(2), 640-646.
- INERIS (2011). Recommandations en matières de caractérisation des potentiels d'émission et d'exposition professionnelle aux aérosols lors d'opérations mettant en oeuvre des nanomatériaux: Guide méthodologique. pp. 1-45. Disponible en ligne à : <http://www.ineris.fr/centredoc/guide-m%C3%A9thodologique-cea-ineris-inrs-v14-1386772834.pdf> [Dernière consultation : 9 avril 2015].
- INRS (2008). Les nanotubes de carbone: Quels risques, Quelle prévention? *INRS ND* **2286**.
- Jaeger, A., Weiss, D. G., Jonas, L. et Kriehuber, R. (2012). Oxidative stress-induced cytotoxic and genotoxic effects of nano-sized titanium dioxide particles in human HaCaT keratinocytes. *Toxicology* **296**(1-3), 27-36.
- Johnston, H. J., Hutchison, G. R., Christensen, F. M., Peters, S., Hankin, S., Aschberger, K. et Stone, V. (2010). A critical review of the biological mechanisms underlying the in vivo and in vitro toxicity of carbon nanotubes: The contribution of physico-chemical characteristics. *Nanotoxicology* **4**(2), 207-246.
- Klaine, S. J., Alvarez, P. J., Batley, G. E., Fernandes, T. F., Handy, R. D., Lyon, D. Y., Mahendra, S., McLaughlin, M. J. et Lead, J. R. (2008). Nanomaterials in the environment: behavior, fate, bioavailability, and effects. *Environ Toxicol Chem* **27**(9), 1825-1851.
- Kroll, A., Dierker, C., Rommel, C., Hahn, D., Wohlleben, W., Schulze-Isfort, C., Gobbert, C., Voetz, M., Hardinghaus, F. et Schnekenburger, J. (2011). Cytotoxicity screening of 23 engineered nanomaterials using a test matrix of ten cell lines and three different assays. *Part Fibre Toxicol* **8**, 9.
- Laurent, L. et Vilain, J. (2011). Nanoscience and nanotechnologies: hopes and concerns/. *C.R.Physics* **12**(7), 601-647.

Manach, J.-M. (2009). Nanotechnologie: Le syndrome OGM. Le Monde 10 avril 2009 (Technologies). Newspaper. Disponible en ligne à : http://www.lemonde.fr/technologies/article/2009/04/10/nanotechnologies-le-syndrome-ogm_1179126_651865.html [Dernière consultation: 11 novembre 2014].

Maynard, A. D. (2006). Nanotechnology: A research Strategy for Addressing Risk. pp. 1-45. Woodrow Wilson International Center for Scholars. Disponible en ligne à : http://www.nanotechproject.org/file_download/files/PEN3_Risk.pdf [Dernière consultation: 9 avril 2015].

Maynard, A. D., Baron, P. A., Foley, M., Shvedova, A. A., Kisin, E. R. et Castranova, V. (2004). Exposure to Carbon Nanotube Material: Aerosol Release During the Handling of Unrefined Single-Walled Carbon Nanotube Material. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* **67**(1), 87-107.

Monteiro-Riviere, N. A., Nemanich, R. J., Inman, A. O., Wang, Y. Y. et Riviere, J. E. (2005). Multi-walled carbon nanotube interactions with human epidermal keratinocytes. *Toxicology letters* **155**(3), 377-384.

Nordan, M. M. et Holman, M. W. (2005). A prudent approach to nanotechnology environmental, health, and safety risks. *Industrial Biotechnology* **1**(3), 146-149.

NRC (1983). Committee on the Institutional Means for Assessment of Risks to Public Health, National Research Council: Risk Assessment in the Federal Government. NRC. pp. 1-191.

Oberdorster, G., Maynard, A., Donaldson, K., Castranova, V., Fitzpatrick, J., Ausman, K., Carter, J., Karn, B., Kreyling, W., Lai, D., Olin, S., Monteiro-Riviere, N., Warheit, D. et Yang, H. (2005a). Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Part Fibre Toxicol* **2**, 8.

Oberdorster, G., Maynard, A., Donaldson, K., Castranova, V., Fitzpatrick, J., Ausman, K., Carter, J., Karn, B., Kreyling, W., Lai, D., Olin, S., Monteiro-Riviere, N., Warheit, D. et Yang, H. (2005b). Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Part Fibre Toxicol* **2**, 8.

Oberdorster, G., Stone, V. et Donaldson, K. (2007). Toxicology of nanoparticles: A historical perspective. *Nanotoxicology* **1**(1), 2-25.

OCDE (2009). Guidance manual for the testing of manufactured nanomaterials. ENV/JM/MONO(2009)20 JT03267857.

Ostiguy, C. (2004). Echantillonnage et analyse de surface. Dans *Manuel d'hygiène du travail-Du diagnostic à la maîtrise des facteurs de risque*. Modulo-Griffon, Mont-Royal, Qc.

Ostiguy, C., Roberge, B., Ménard, L. et Endo, C.-A. (2008). Guide de bonnes pratiques favorisant la gestion des risques reliés aux nanoparticules de synthèse. Études et recherches R-586, IRSST, Montréal, 73 pages. Disponible en ligne à : <http://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/R-586.pdf> [Dernière consultation : 9 avril 2015].

- Ostiguy, C., Emond, C., Dossa, I., Malki, Y., Boily, C., Roughley, D., Plaski, A., et Endo, C.-A. (2013). Mapping the use of engineered NM in Quebec's industries and research laboratories. *Journal of Physics: Conference Series* **429**, 1-8.
- Paik, S. Y., Zalk, D. M. et Swuste, P. (2008). Application of a pilot control banding tool for risk level assessment and control of nanoparticle exposures. *Ann Occup Hyg* **52**(6), 419-428.
- Patlolla, A., Knighten, B. et Tchounwou, P. (2010). Multi-walled carbon nanotubes induce cytotoxicity, genotoxicity and apoptosis in normal human dermal fibroblast cells. *Ethn Dis* **20**(1 Suppl 1), S1-72.
- Powers, K. W., Palazuelos, M., Moudgil, B. M. et Roberts, S. M. (2007). Characterization of the size, shape and state of dispersion of nanoparticles for toxicological studies. *Nanotoxicology* **1**(1), 42-51.
- Powers, K. W., Brown, S. C., Krishna, V. B., Wasdo, S. C., Moudgil, B. M. et Roberts, S. M. (2006). Research Strategies for Safety Evaluation of Nanomaterials. Part VI. Characterization of Nanoscale Particles for Toxicological Evaluation. *Toxicological Sciences* **90**(2), 296-303.
- Pulskamp, K., Diabate, S. et Krug, H. F. (2007). Carbon nanotubes show no sign of acute toxicity but induce intracellular reactive oxygen species in dependence on contaminants. *Toxicol Lett* **168**(1), 58-74.
- Ricaud, M. et Witschger, O. (2012). Les nanomatériaux: définitions, risques toxicologiques, caractérisations de l'exposition professionnelle et mesures de prévention. ED 6050, pp. 1-52, INRS.
- Schrurs, F. et Lison, D. (2012). Focusing the research efforts. *Nat Nanotechnol* **7**(9), 546-548.
- Sharma, V., Anderson, D. et Dhawan, A. (2012). Zinc oxide nanoparticles induce oxidative DNA damage and ROS-triggered mitochondria mediated apoptosis in human liver cells (HepG2). *Apoptosis* **17**(8), 852-870.
- Shvedova, A. A., Castranova, V., Kisin, E. R., Schwegler-Berry, D., Murray, A. R., Gandelsman, V. Z., Maynard, A. et Baron, P. (2003). Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells. *J Toxicol Environ Health A* **66**(20), 1909-1926.
- Singh, N., Manshian, B., Jenkins, G. J., Griffiths, S. M., Williams, P. M., Maffeis, T. G., Wright, C. J. et Doak, S. H. (2009). NanoGenotoxicology: the DNA damaging potential of engineered nanomaterials. *Biomaterials* **30**(23-24), 3891-3914.
- Stone, V., Nowack, B., Baun, A., van den Brink, N., Kammer, F., Dusinska, M., Handy, R., Hankin, S., Hasselov, M., Jøner, E. et Fernandes, T. F. (2010). Nanomaterials for environmental studies: classification, reference material issues, and strategies for physico-chemical characterisation. *Sci Total Environ* **408**(7), 1745-1754.
- Thomas, T., Thomas, K., Sadrieh, N., Savage, N., Adair, P. et Bronaugh, R. (2006). Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part VII: evaluating consumer exposure to nanoscale materials. *Toxicol Sci* **91**(1), 14-19.

Tielemans, E., Schneider, T., Goede, H., Tischer, M., WARREN, N., Kromhout, H., Van, T. M., Van, H. J. et Cherrie, J. W. (2008). Conceptual model for assessment of inhalation exposure: defining modifying factors. *Ann Occup Hyg* **52**(7), 577-586.

Witschger, O., Le Bihan, O., Reynier, M., Durand, C., Marchetto, A., Zimmermann, E. et 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. INRS, Hygiène et sécurité au travail ND 2355-226-12, pp. 41-55.

Yah, C. S., Simate, G. S. et Iyuke, S. E. (2012). Nanoparticles toxicity and their routes of exposures. *Pak J Pharm Sci* **25**(2), 477-491.