

Nanoparticules : un enjeu pour la prévention

Actes du symposium INRS – CRAM Centre 30^e Congrès national de médecine et santé au travail Tours, juin 2008

Ce symposium était organisé par l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) et la Caisse régionale d'assurance maladie (CRAM) de la région Centre, pendant le 30^e Congrès national de médecine et santé au travail à Tours. Animé par le Pr P. Brochard, il a permis un état des lieux sur les connaissances concernant les nanoparticules (définitions dans l'encadré 1 p. 400) et les mesures de prévention actuellement disponibles.

En résumé

Face au développement de ces nouvelles technologies et aux sollicitations de plus en plus nombreuses des acteurs de la prévention, l'INRS et la CRAM Centre ont proposé lors de ce symposium de faire le point sur ce sujet.

Les particules nanostructurées concernent plus de 42 secteurs industriels et 3000 salariés. Il en existe plus de 7 types, produits industriellement en France, et leur tonnage est variable selon leur ancienneté d'apparition sur le marché. Leurs effets sur la santé ne sont pas documentés par des études épidémiologiques professionnelles. Cependant les études environnementales ont montré, pour une partie de la population, un impact sur les appareils respiratoires et cardiovasculaires. Des études expérimentales ont mis en évidence des effets cancérogènes sur certaines espèces animales exposées au dioxyde de titane nanométrique. L'évaluation de l'exposition est actuellement possible par la mesure des nanoparticules en phase aérosols, au plus proche des sources d'émission. En l'absence de textes réglementaires, la prévention repose essentiellement sur des principes de précaution, tels que ceux préconisés pour le risque chimique.

d'activité nombreux et variés alors que les données disponibles sur les dangers des nanoparticules incitent à la prudence. Ce thème constitue un champ de recherche prioritaire pour l'INRS. La mise en commun des connaissances sur la caractérisation des expositions, sur l'évaluation des risques, la métrologie et les effets pour la santé des travailleurs, est nécessaire. Les principaux enjeux de recherche se résument en l'identification des populations exposées, l'élaboration de méthodes pour mesurer les expositions et l'évaluation de la toxicité des nanoparticules. Il s'agit également d'évaluer les risques, d'établir des valeurs limites d'exposition, de conduire des études épidémiologiques et de développer des mesures de prévention collective et individuelle. L'INRS propose d'élaborer des outils de sensibilisation et d'information, sous la forme de publications, de dossiers consultables sur son site Internet ou de formations spécifiques, au profit des professionnels de la prévention, des chefs d'entreprise et des salariés ».

F. MÉRAT-TAGNARD,
A. POIVEY-BELLAGAMBA,
F. MICHIELS

Internes en santé
au travail, INRS

Introduction

J.L. Marié, Directeur général de l'INRS

Après avoir précisé que les acteurs des Services de santé au travail sont un maillon essentiel dans la chaîne de prévention des maladies professionnelles et des accidents du travail en France, le Directeur général de l'INRS a introduit le symposium, organisé par la CRAM Centre et l'INRS : « *Les nanotechnologies impliquent un nombre croissant de salariés dans des secteurs*

Production et utilisation industrielle de particules nanostructurées

**B. Honnert, département Métrologie des polluants,
INRS**

Le laboratoire de Caractérisation du risque chimique du département Métrologie des polluants de l'INRS a conduit une étude de filière « Nanomatériaux, nanotechnologies » [3].



Définitions des nanoparticules et nanoaérosols [1]

Une nanoparticule est une particule ayant un diamètre nominal (qu'il soit géométrique, de mobilité aérodynamique, de surface projetée ou autre) inférieur à environ 100 nm (figure 1). Une particule nanostructurée est une particule dont les caractéristiques structurales ont au moins une dimension inférieure à 100 nm et qui peuvent influencer ces propriétés physiques, chimiques et/ou biologiques. Un agglomérat de nanoparticules peut être considéré comme une particule nanostructurée (figure 1). Un nanoaérosol est un aérosol constitué ou composé de nanoparticules ou de particules nanostructurées.

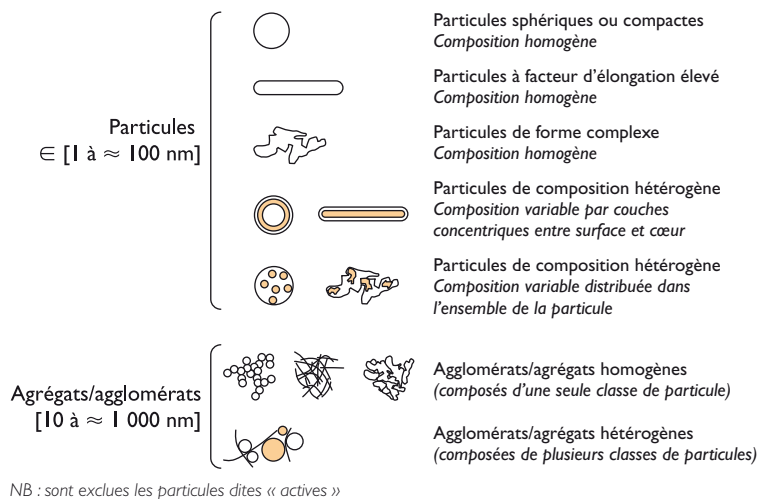


Fig 1. Catégorisation des nanoparticules [2].

OBJECTIF

L'objectif de l'étude était de fournir un état des lieux sur les agents chimiques nanostructurés et les secteurs industriels concernés, les procédés mis en œuvre et le nombre de salariés impliqués au niveau national.

MÉTHODOLOGIE

Elle repose sur le recueil d'informations à partir de recherches bibliographiques, de consultations de bases de données, de visites de sites industriels et d'entretiens avec les médecins du travail. Le recueil des données est complété par un questionnaire adressé à un échantillon d'entreprises.

PÉRIMÈTRE

L'étude se limite aux nanoparticules pulvérulentes. Les nanomatériaux sont constitués par la juxtaposition de particules primaires ayant au moins une dimension inférieure à 100 nm.

Les nanotechnologies sont des techniques de fabrication, de manipulation, de contrôle et de caractérisation des matériaux massifs ou pulvérulents nanostructurés. La fabrication de nanoparticules est soit ascendante après condensation de vapeur ou cris-

tallisation soit descendante par broyage mécanique ; ces dernières sont émises dans l'atmosphère selon deux modes de dispersion. L'étude de filière a concerné la dispersion primaire des nanoparticules. Cette dernière est issue de la manipulation de nanomatériaux lors de l'élaboration de produits manufacturés alors que la dispersion secondaire est issue de la dégradation d'un matériau au cours d'un procédé mécanique ou thermique.

RÉSULTATS

Principaux types de nanoparticules fabriqués en France

Dioxyde de titane (TiO₂)

Le dioxyde de titane se présente plutôt sous forme d'agréats de particules isolées (photo 1).

La production industrielle française est assurée par un seul site et concerne 342 salariés. Le procédé de production relève du génie chimique et la quantité produite avoisine les 20 000 tonnes par an. Quatre applications sont actuellement développées.

Épuration

Le TiO₂ est incorporé à des épurateurs photocatalytiques embarqués dans des cabines d'avions ou des automobiles. Cette application est également proposée pour améliorer la qualité de l'air des hôpitaux.

Catalyse thermique

Elle utilise le TiO₂ pour épurer les gaz de combustion ; on le retrouve dans les filtres à particules moteur.

Architectonique

Le TiO_2 est incorporé dans des façades autonettoyantes (les salissures qui se fixent à leur surface en sont désolidarisées par l'action oxydante du TiO_2 puis éliminées par eau de pluie ou arrosage). Il est utilisé également comme adjuvant du béton dans du mobilier urbain (pavés, murs antibruit) et comme adjuvant du revêtement des chaussées, pour transformer les composés rejetés par la circulation automobile.

Cosmétique

L'incorporation de TiO_2 nanométrique dans les crèmes solaires permet une protection contre les rayonnements ultraviolets.

Noir de carbone (NC)

Le noir de carbone est essentiellement constitué de sphères de taille comprise entre 10 et 500 nm, agrégées à raison de quelques dizaines à quelques centaines de particules (*photo 2*).

La production industrielle française est assurée par quatre sites employant 500 salariés. Le procédé de production relève du génie chimique et la quantité produite avoisine les 245 000 t/an. Les applications sont les suivantes :

- industrie des pneumatiques,
- fabrication de durites,
- industrie des encres et des pigments,
- industrie des peintures et des vernis.

Nanotubes de carbone (NTC)

La majorité des NTC sont produits par un seul industriel français dont la capacité de production est de 10 t/an. Le procédé de production est chimique. Les NTC se présentent sous forme de pelotes (*photo 3*). La production mobilise 10 salariés. Elle est destinée au marché des pneumatiques, composites et élastomères.

Nanoargiles

Les nanoargiles sont constituées de « feuillets » de structure infinie bi-dimensionnelle, séparés par des cations échangeables. Pour incorporer cette structure dans une matière, les cations existants sont échangés par des cations de compensation [3].

Un site français industriel produit 100 t/an et une cinquantaine de personnes y travaillent.

Les nanoargiles sont utilisées :

- dans la fabrication d'emballages. Les nanoargiles sont mélangées aux matières plastiques lors de l'extrusion ; ces nanocharges permettent de diminuer le poids du composite final et lui confèrent un effet barrière qui se manifeste par une diminution de la perméabilité aux gaz,
- dans l'industrie agroalimentaire, par exemple, comme charge des aliments pour bétail,
- dans la synthèse de matières plastiques comme agent anti-feu.

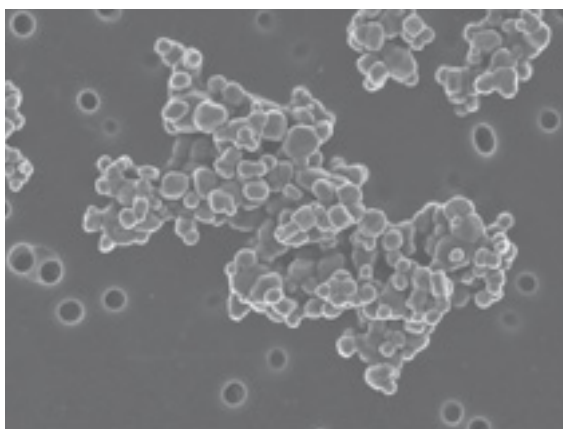


Photo 1 : Échantillon de dioxyde de titane. © MEB INRS, agrandissement x 100 000.

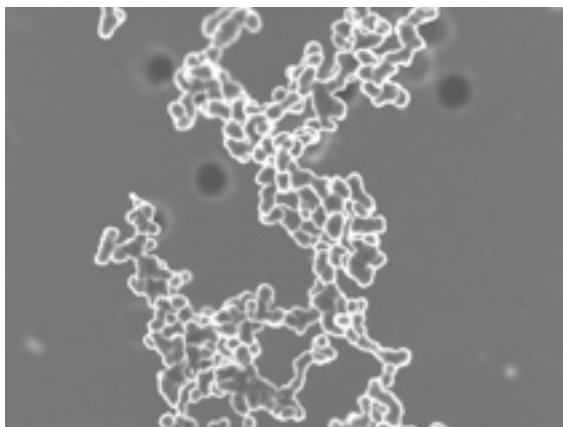


Photo 2 : Échantillon de noir de carbone. © MEB INRS, agrandissement x 150 000.

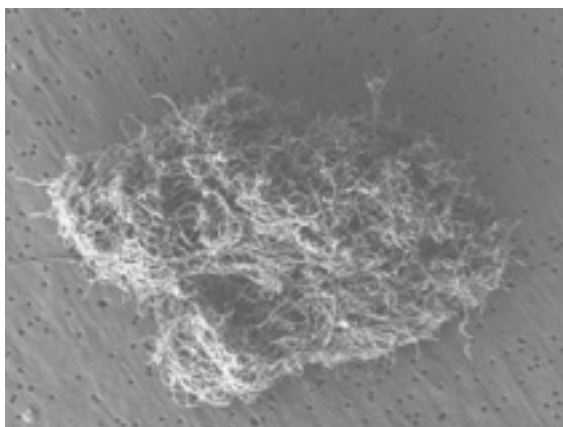


Photo 3 : Échantillon de nanotubes de carbone. © MEB INRS, agrandissement x 35 000.

Silice synthétique

Il existe trois types de silice synthétique en France : la silice pyrogénée, la silice précipitée et les fumées de silice. Les sites de production emploient 1 250 salariés et le procédé est chimique.

© OLIVIER RASTOIX/INRS

© OLIVIER RASTOIX/INRS

© OLIVIER RASTOIX/INRS

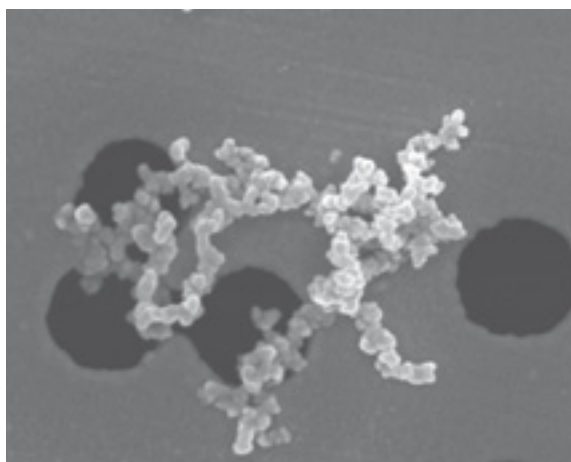


Photo 4 : Échantillon de silice pyrogénée. © MEB INRS, agrandissement x 230 000.

La silice pyrogénée, représentée *photo 4*, est produite par un seul site français dont la capacité de production est inférieure à 10 000 t/an. Elle est utilisée dans l'industrie du caoutchouc pour renforcer les silicoes.

La silice précipitée concerne deux sites de capacité de production différente qui élaborent un tonnage de 105 000 t/an. L'utilisation principale est le renforcement des caoutchoucs comme les pneumatiques. Dans l'industrie agroalimentaire, elles concurrencent les nanoargiles.

Les fumées de silice sont produites par 8 sites. La capacité de production est de 800 000 t/an environ. Elles sont ajoutées dans les ciments pour leur conférer une plus grande résistance.

Terres rares

La production a lieu sur un seul site et concerne 350 salariés. On peut citer quelques exemples d'application :

- l'oxyde de cérium est employé comme catalyseur dans des pots catalytiques pour diminuer la pollution générée par la combustion,

- les propriétés d'émission des terres rares sont également utilisées pour des luminophores d'écrans de télévision couleur,
- le samarium, associé à du cobalt, sert à la fabrication d'aimants permanents.

Évaluation du nombre de salariés en fabrication

Le nombre global de salariés en fabrication est approximativement de 3 000 salariés, hors les secteurs de la recherche universitaire et les entreprises sous-traitantes. Leur répartition, en fonction du type de nanoparticules, est listée dans le *tableau I*.

Secteurs industriels impliqués

Quarante deux secteurs industriels sont potentiellement concernés par la production ou l'utilisation de nanoparticules. Le *tableau II* reprend l'ensemble des secteurs NAF identifiés à partir des nanoparticules retenues pour l'étude.

Les secteurs industriels produisant des particules nanostructurées se trouvent majoritairement issus de l'industrie chimique inorganique (NAF 24.1E et 24.1G). Les procédés de production relèvent du génie chimique. Les secteurs prédominants sont l'industrie chimique des colorants, la sidérurgie, la métallurgie, le secteur de la Recherche-Développement en sciences physiques et naturelles.

Un second mode de production industrielle fait appel à la mécano-synthèse qui est un procédé de broyage à haute énergie. Il est le fait des secteurs industriels de la métallurgie des poudres (NAF 28.4C et 27.4M).

Les secteurs utilisateurs sont identifiés selon l'ancienneté et le degré de maturité de la particule nanostructurée. Par exemple la silice amorphe, ancien nanomatériau, est repérée dans 16 secteurs alors que les nanotubes de carbone, nanomatériau émergent, ne le sont que dans cinq secteurs (*tableau II*). L'utilisation dépend de la capacité du nanomatériau à être formulé mais aussi de sa capacité à s'adapter au parc machine existant.

Il existe plusieurs exemples de mise en concurrence des différentes nanoparticules :

- les NTC risquent de supplanter le NC dans l'industrie chimique, du caoutchouc et la fabrication de piles alors que les résultats des études réalisées avec les NTC doivent inciter à la vigilance ;
- le choix entre l'alumine, les NTC ou l'antimoine pour conférer des propriétés anti-feu à certains matériaux dépendra de leur coût.

TABLEAU I

Répartition du nombre de salariés en fabrication en fonction du type de nanoparticules

Type de nanoparticules	Nombre de salariés en fabrication
Silice amorphe	1 330
Alumines	1 000
Terres rares	330
Noir de carbone	280
Dioxyde de titane	270
Nanoargiles	50
Nanotubes de carbone	10

Les secteurs industriels du recyclage (NAF 37.1Z et 37.2Z) sont à considérer comme producteurs ou utilisateurs de particules nanostructurées, notamment dans le cas des terres rares et des métaux précieux, is-

sues des catalyseurs ou du palladium pour les pots catalytiques ou des tubes fluorescents. Cette activité est une valeur ajoutée mais nécessiterait une mise en décharge contrôlée.

Principaux secteurs de production et d'utilisation potentielle de nanoparticules

TABLEAU II

NAF	Intitulé	TiO ₂	SiO ₂	Nanoargile	NTC	Noir Carb.	Al ₂ O ₃	Terres rares
1091Z	Fabrication d'aliments pour animaux de ferme		U	P/U				
1092Z	Fabrication d'aliments pour animaux de compagnie		U	U				
1712Z	Fabrication de papier et de carton	U	U	U				
2012Z	Fabrication de colorants et de pigments	P						
2013B	Fabrication d'autres produits chimiques inorganiques de base nca	U	P/U			P	P/U	P
2014Z	Fabrication d'autres produits chimiques organiques de base			U	U	U	U	U
2016Z	Fabrication de matières plastiques de base		U		U	U	U	
2030Z	Fabrication de peintures, vernis, encres et mastics	U	U					
2120Z	Fabrication de préparations pharmaceutiques	U	U	U				
2042Z	Fabrication de parfums et de produits pour la toilette		U			U		U
2059Z	Fabrication d'autres produits chimiques nca		U		U	U		
2211Z	Fabrication et rechapage de pneumatiques		U		U	U		
2219Z	Fabrication d'autres articles en caoutchouc	U						U
2313Z	Fabrication de verre creux						U	
2319Z	Fabrication et façonnage d'autres articles en verre, y compris verre technique						U	
2343Z	Fabrication d'isolateurs et pièces isolantes en céramique						U	
2344Z	Fabrication d'autres produits céramiques à usage technique						U	
2349Z	Fabrication d'autres produits céramiques						U	
2320Z	Fabrication de produits réfractaires						U	
2351Z	Fabrication de ciment	U	U					
2352Z	Fabrication de chaux et plâtre	U						
2391Z	Fabrication de produits abrasifs		U				P/U	U
2399Z	Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques nca						U	
2410Z	Sidérurgie		P					
2442Z	Métallurgie de l'aluminium						P	
2732Z	Fabrication d'autres fils et câbles électroniques ou électriques			U				
2720Z	Fabrication de piles et d'accumulateurs électriques				U	U		U
2740Z	Fabrication d'appareils d'éclairage électrique						U	U
2790Z	Fabrication d'autres matériels électriques							U
2611Z	Fabrication de composants électroniques						U	U
2932Z	Fabrication d'autres équipements automobiles	U						
3030Z	Construction aéronautique et spatiale	U						
4399C	Travaux de maçonnerie générale et gros-œuvre de bâtiment	U						
4213A	Construction d'ouvrage d'art	U	U					
7219Z	Recherche-développement en sciences physiques et naturelles	P/U	P/U	P/U	P/U	P/U	P/U	P/U

P : secteur où il y a production de nanoparticules ; U secteur où il peut y avoir utilisation de nanoparticules.

Nanoparticules et santé

F. Roos, département Études et assistance médicales, INRS ; A. Radauceanu, département Épidémiologie en entreprise, INRS

ORIGINE DES PARTICULES NANOMÉTRIQUES

Si la fabrication de nanoparticules manufacturées est relativement récente, il faut préciser que l'air ambiant contient des particules nanométriques d'origine différente :

- les nanoparticules d'origine naturelle sont issues des fumées de feu de forêt, de poussières végétales, terrestres et volcaniques, de sel de mer, de virus ;
- celles d'origine anthropique non intentionnelle résultent de produits de combustion (diesel, fumée de tabac, fumées domestiques, fumées industrielles, fumées de soudure...) ;
- celles d'origine anthropique intentionnelle sont présentes dans les carbones (noir de carbone, fullerène, nanotubes de carbone), les oxydes, les céramiques et les polymères.

TOXICITÉ

Les propriétés des nanoparticules peuvent être notamment utilisées à visée thérapeutique et diagnostique. Les propriétés antivirales, neuroprotectrices, antitumorales, antioxydantes de certains de ces nanovecteurs sont un bénéfice pour la santé humaine mais si ces particules peuvent atteindre directement des organes cibles à des fins médicales, on ne peut négliger un risque potentiel pour les travailleurs exposés dans le cadre de leur activité professionnelle. Cependant les informations disponibles pour tenter d'apporter des éléments de réponse sur les risques pour la santé des travailleurs sont peu documentées.

Données expérimentales

Les données expérimentales soulèvent des interrogations qui remettent en question certains concepts scientifiques. C'est le cas par exemple du dioxyde de titane longtemps utilisé comme témoin négatif dans les études expérimentales chez l'animal et dont le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a revu la classification en 2006, en raison de résultats d'études

chez les rongeurs exposés à du TiO_2 ultrafin par voie respiratoire. L'excès de cancers pulmonaires a modifié la classification de 3 (« ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme ») à 2B (« cancérogène possible pour l'homme »). Il a été également montré une plus grande toxicité des particules nanométriques de noir de carbone.

Les effets respiratoires observés au cours de ces études sont :

- une majoration de l'inflammation et de la fibrogenèse ;
- une moins bonne efficacité de certains mécanismes de détoxification car les particules échappent à la prise en charge efficace des macrophages alvéolaires (NC, nanotubes de carbone) ; cet effet est fonction de la nature chimique de la particule (50 % du TiO_2 de 20 nm contre 4 % du NC de 20 nm) ;
- des hyperréactivités bronchiques chez les animaux avec une majoration de ces effets en cas de coexposition à certains virus ;
- l'acquisition de propriétés mutagènes et cancérogènes de certains composés nanométriques quand leurs homologues plus grossiers n'en ont pas.

La plupart de ces effets sont fortement liés à la plus grande surface spécifique et à la réactivité de surface accrue des particules nanométriques.

Les effets cardiovasculaires sont des lésions endothéliales, une progression accrue de l'athérosclérose, une activation des facteurs de la coagulation, des troubles du rythme et des ischémies myocardiques.

Quelques études ont montré des réactions allergiques après des instillations nasales suggérant des modifications de la réponse immunitaire et d'autres suggèrent un passage de ces particules au niveau nasal avec un retentissement immunologique au niveau du bulbe olfactif.

La grande variabilité des protocoles expérimentaux rend les comparaisons entre études hasardeuses.

Études épidémiologiques environnementales

Elles ont notamment montré que la présence de particules ultrafines dans l'air ambiant avait, pour une partie de la population, un impact sur les appareils respiratoires et cardiovasculaires. Une étude de mortalité a mis en évidence une association entre ces expositions et la mortalité totale, les décès par cause respiratoire survenant à plus court terme que les décès par cause cardiovasculaire. Une morbidité accrue chez les personnes sensibles comme les asthmatiques et les patients coronariens est également rapportée. Néanmoins ces études sont peu nombreuses et il existe des

co-expositions à d'autres polluants atmosphériques comme des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), des métaux, des gaz, mais également des interrogations sur la façon la plus pertinente d'exprimer la dose des particules dans l'air ou sur la prise en compte de leur morphométrie (agrégats).

Études humaines en exposition contrôlée

Les études réalisées chez l'homme en condition d'exposition contrôlée montrent que la fraction déposée de particules nanométriques est modérément mais significativement augmentée chez des personnes atteintes de broncho-pneumopathie chronique obstructive en comparaison à des témoins non malades [4]. Cette déposition augmente également chez des personnes effectuant un exercice physique comparé à des témoins au repos [5] et chez les asthmatiques [6].

Dans les études de Pietropaoli et al. [7], l'exposition d'asthmatiques à 10 µg/m³ de carbone nanométrique pendant 2 heures est restée sans effet tandis que des personnes saines ont présenté une obstruction transitoire des petites voies aériennes, à des doses plus fortes de 50 µg/m³.

Plus récemment, Frampton et al. [8] ont montré que l'inhalation de carbone nanométrique par des personnes en bonne santé et asthmatiques effectuant des efforts, entraînait des modifications de la distribution périphérique des leucocytes et de l'expression des molécules d'adhésion sur ces cellules. Ce type d'effet pourrait expliquer en partie les effets cardiovasculaires décrits.

Crüts et al. [9] ont étudié l'inhalation d'émissions diesel de 10 volontaires sains pendant une heure. Ces expériences, visant à reproduire les pics d'exposition environnementaux ou d'expositions professionnelles, ont montré des altérations de l'électroencéphalogramme au niveau du cortex frontal, 30 mn après le début des expositions et persistant 60 mn après leur arrêt.

Cependant ces études concernent des petits groupes de sujets avec de grandes diversités interindividuelles et les tentatives de prédiction d'effets chroniques sur la santé à partir de réponses aiguës transitoires manquent de validation scientifique.

Données d'épidémiologie professionnelle

Les données sur les effets sanitaires des nanoparticules manufacturées manquent encore à ce jour. Il est vrai que les populations de travailleurs constituent un groupe *a priori* en bonne santé alors que les populations participant aux études épidémiologiques environnementales incluent un nombre significatif de personnes plus fragiles, comme des personnes âgées présentant

Fractions déposées dans l'arbre respiratoire humain lors de la respiration nasale [11]

TABLEAU III

	Nasal	Trachéobronchique	Alvéolaire
1 nm	90 %	10 %	-
5-10 nm	20-30 %	20-30 %	20-30 %
20 nm	10 %	10 %	> 50 %
100 nm	5 %	5 %	20 %

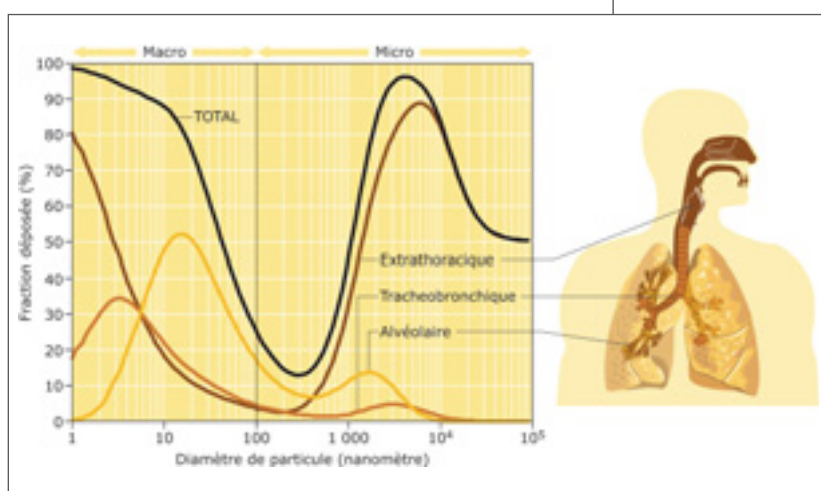


Fig 2. Dépôt total et régional dans l'arbre respiratoire humain, en fonction du diamètre des particules inhalées (le dossier « Les nanomatériaux » est accessible sur le site de l'INRS à cette adresse : www.inrs.fr/dossiers/nanomateriaux.html).

des altérations du système cardiorespiratoire, des personnes très jeunes et des malades. Néanmoins, les données environnementales incitent à la prudence et au développement d'études et de recherches sur les populations professionnelles exposées à ces nanoparticules.

TOXICITÉ-MÉTABOLISME

Déposition des particules dans l'arbre respiratoire humain

La *figure 2* et le *tableau III* illustrent la déposition des particules dans l'appareil respiratoire de l'homme en fonction de leur diamètre. Ils montrent que les particules de diamètre compris entre 10 et 100 nm se déposent ainsi majoritairement dans le poumon profond (dans les alvéoles pulmonaires), dans une proportion nettement supérieure à celle des particules micrométriques. Les particules plus petites, quant à elles, se déposent principalement dans les voies aériennes supérieures et dans une moindre mesure, dans la région trachéo-bronchique.

Pénétration et devenir dans l'organisme

Voie respiratoire

Le passage dans la circulation sanguine à partir de la voie respiratoire fait encore l'objet d'une controverse dans la mesure où quelques études ont montré un transfert de 0,5 % à 10 %. Une étude n'a pas démontré ce passage, la controverse reposant sur la possibilité de diffusion de composés solubles et non de passage direct des nanoparticules.

Les études expérimentales chez le rat montrent néanmoins un transfert de 50 % de carbone élément et celles réalisées avec de l'or et de l'iridium montrent un passage inférieur à 1 %.

Voie transcutanée

La pénétration transcutanée fait également l'objet de discussions.

Des études réalisées avec du dioxyde de titane montrent une absence de passage au-delà de la couche cornée. Des études en 2006 ont montré un passage de nanocristaux fluorescents dans les couches profondes de la peau de porc et, en 2007, un passage de nanoparticules de fer inférieures à 10 nm sur des cellules de peau humaine en culture.

Des études expérimentales *in vitro* sur cellules humaines montrent que des nanotubes de carbone pénètrent dans les cellules et induisent le relargage de cytokines favorisant l'inflammation, un stress oxydatif et une diminution de la viabilité cellulaire.

Voie digestive

Le passage de nanoparticules au niveau du tube digestif a été montré avec plusieurs types de particules. La question est de savoir si les effets observés résultent du passage de ces nanoparticules à travers les barrières épithéliales avec une diffusion et un retentissement toxicologique sur des organes cibles ou si ces effets résultent de l'action de médiateurs chimiques solubles. Les deux phénomènes pouvant d'ailleurs être impliqués.

FACTEURS INFLUENÇANT LA TOXICITÉ

Plusieurs facteurs influencent cette toxicité et doivent être pris en compte dans l'évaluation des effets toxiques de ces particules.

Une nouvelle entité appelée la « nanotoxicologie » prendrait en compte la composition chimique, la taille, la surface spécifique et la réactivité de surface, mais aussi la forme de ces particules, leur structure cristalline, leur solubilité et leur capacité à former des agrégats ou agglomérats.

Des études ont montré, par exemple, que des nano-

tubes de carbone présentaient des effets toxiques comparables à certains types d'amiante (chrysotile, amosite) et que la forme fibreuse du TiO_2 était plus toxique que la forme granulaire.

En résumé, si l'on dispose de suffisamment d'arguments pour affirmer que les particules nanométriques insolubles sont biologiquement réactives, les données sont insuffisantes pour en évaluer les risques chez l'homme. Les protocoles expérimentaux devront au mieux être standardisés, notamment dans le cadre du nouveau dispositif réglementaire sur les produits chimiques (REACH), car une intercomparaison entre les études sera indispensable.

Le développement d'outils de mesure est indispensable pour vérifier l'exposition réelle des opérateurs aux particules nanométriques atmosphériques, dont la forte tendance à l'agglomération est connue, et pour mieux caractériser ces expositions (mesure des masses, des surfaces ou des particules / m^3 , quantité).

En attente de plus d'informations et au vu des connaissances déjà disponibles, il faut limiter au maximum les expositions des travailleurs par des mesures préventives.

Caractérisation de l'exposition aux nanoparticules en milieu professionnel

O. Witschger, Laboratoire de métrologie des aérosols, INRS

En préambule, il s'agit de rappeler les éléments suivants :

- toute mesure de l'exposition doit produire un résultat interprétable sans ambiguïté ;
- dans la pratique, pour une substance chimique donnée (aérosol), l'exposition professionnelle est évaluée de manière quantitative par la mesure de sa concentration en masse (mg/m^3), associée à des gammes de taille spécifique (inhalable, thoracique et alvéolaire) et représentative d'une activité (prélèvement individuel, mesure sur 8 heures).

CATÉGORISATION DES NANOPARTICULES

Elles sont sous forme isolée avec un diamètre compris entre 1 et 100 nm ou sous forme d'agglomérats de 10 à 1000 nm (figure 1). Il existe une grande variabilité

de formes des nanoparticules, d'agrégats et de distribution de ces particules au sein des agrégats.

Les nanoparticules sont présentes sous forme d'aérosols, de poudres, de suspensions liquides

Elles peuvent être utilisées soit en tant que telles, soit en vue d'élaborer de nouveaux matériaux nommés nanomatériaux, et habituellement regroupés en trois catégories :

- les matériaux nanochargés ou nanorenforcés. Ces matériaux sont élaborés par incorporation de nanoparticules dans une matrice organique ou minérale. Les nanocomposites en sont un exemple ;
- les matériaux nanostructurés en surface. Ces matériaux sont recouverts soit d'une ou plusieurs nanocouches, soit de nanoparticules qui forment un revêtement bien défini ;
- les matériaux nanostructurés en volume. Ces matériaux possèdent une structure intrinsèque nanométrique (microstructure, porosité, réseau nanocristallin, etc.).

SOURCES D'ÉMISSIONS

Les nanoparticules anciennes (dioxyde de titane, noir de carbone, oxyde de zinc, silice amorphe...) sont généralement produites en grandes quantités. Les scénarios d'exposition sont connus, sans toutefois réfuter l'hypothèse que les expositions ont évolué.

En revanche, pour les nanoparticules nouvelles (nanotubes de carbone, nanoargiles, points quantiques...) peu de données quantitatives sont disponibles dans la littérature.

Dans chaque type de lieu de travail, Schulte et al. [10] ont estimé les quantités de nanoparticules utilisées et identifié les groupes exposés :

- dans les laboratoires de recherche, les quantités utilisées sont de l'ordre du mg au g et les groupes exposés sont essentiellement les chercheurs, les techniciens, les étudiants et les agents de maintenance et de traitement des déchets ;
- dans les unités de production, les quantités utilisées sont supérieures à 100 kg et les groupes exposés sont les techniciens de production, les agents de maintenance, de stockage et de transport.

Cependant les scénarii d'exposition dans les laboratoires de recherche sont peu répétitifs alors que ceux des unités de production sont reproductibles.

Plusieurs types de scénarii de dispersion sont envisageables, à partir de poudre ou de suspension liquide séchée. Les opérations dispersantes ont lieu notamment au cours de manipulations, de vidanges de trémies ou de procédés d'usinage sur les nanomatériaux.

CARACTÉRISATION DE L'EXPOSITION

Pour caractériser l'exposition, il n'existe pas de méthode stabilisée ni de consensus international, mais il semble important de retenir quelques éléments.

Éléments à mesurer

Afin d'évaluer l'exposition professionnelle par inhalation, il faut privilégier une caractérisation des particules dispersées dans l'air, c'est-à-dire sous forme d'aérosols.

Même s'il n'existe pas de définition normative concernant la fraction de taille de l'aérosol devant être mesurée, il est raisonnable de s'intéresser à la gamme submicronique (particules de diamètre inclus entre 1 et environ 1 000 nm), ce qui permet d'intégrer la mesure des agglomérats et des agrégats de nanoparticules.

L'évaluation quantitative des expositions aux aérosols (fraction inhalable, thoracique et alvéolaire) n'est pas satisfaisante pour le cas des nanoaérosols ; ceux-ci ayant des comportements plus complexes que ceux des aérosols habituellement pris en compte en santé au travail. Il semble nécessaire d'intégrer un critère de dépôt. En pratique, ceci peut être fait par le biais de mesurages adaptés des particules dispersées dans l'air (granulométrie, concentration) et d'un calcul de dépôt à l'aide d'un modèle validé, comme celui de la Commission internationale pour la protection radiobiologique [11].

Possibilités instrumentales

La première étape est de pouvoir repérer la ou les sources d'émission probables des nanoparticules. Ce repérage peut être effectué par un compteur à noyaux de condensation, capable de détecter les concentrations en nombre ($\#/cm^3$). Le principe de cet instrument est de faire grossir les nanoparticules jusqu'à une taille permettant leur détection par un système optique classique.

Une fois les sources d'émission identifiées, plusieurs types de mesures complémentaires peuvent être envisagées :

- la mesure des concentrations en surface ($\mu m^2/m^3$) est réalisée par des chargeurs à diffusion. Le principe est de mettre les nanoparticules en présence d'ions unipolaires et de mesurer le courant induit par ces nanoparticules. La surface mesurée correspond à une fraction de surface géométrique présentant des échanges avec le gaz environnant ;
- la distribution granulométrique est mesurée par un impacteur basse pression à mesure électrique.

Le principe est de mesurer le courant résultant du flux de particules sélectionnées et préalablement chargées.

Des instruments de mesure sont disponibles mais de technologie récente. L'influence des paramètres (forme, densité, charge) des nanoparticules n'étant pas toujours connue, la fiabilité des résultats n'est pas certaine. Par ailleurs, aucun des instruments ne permet de réaliser une mesure spécifique de la particule étudiée. Leur choix dépend des paramètres qui auront été retenus. Les outils d'interprétation ne sont quant à eux pas encore développés.

Stratégie de mesures

La stratégie de mesure est difficile à déterminer en raison des aérosols « bruit de fond », par exemple les particules émises par les moteurs ou autres procédés de combustion. Elle est tributaire notamment des points de prélèvements, des flux d'air, de la position de l'opérateur, de son activité, des activités additionnelles et des procédés.

Après identification des sources d'émission, les mesures complémentaires sont réalisées au plus proche des sources et des opérateurs. D'autres approches, comme la cartographie, peuvent être envisagées, dans la mesure où la configuration des lieux de travail s'y prête. La cartographie permet d'apprécier la variabilité temporelle et spatiale de paramètres sur les nanoparticules et de mesurer l'efficacité d'équipement de protection (ventilation). Cependant elle se heurte à des difficultés d'interprétation.

État de la réglementation et des connaissances actuelles sur les mesures de prévention

M. Ricaud, département Expertise et conseil technique, INRS

RÉGLEMENTATION

Faute de données scientifiques suffisamment nombreuses et pertinentes, il n'existe actuellement aucune réglementation spécifique applicable à ce domaine.

Une note de la Direction générale du travail du 18 février 2008, relative à la protection de la santé en milieu de travail contre les risques liés à l'exposition aux

substances chimiques sous la forme de particules de taille nanométrique, fait office de recommandation.

Le règlement européen REACH n'oblige pas à une déclaration obligatoire pour deux motifs :

- seule la composition chimique de la substance pure est envisagée et non pas l'aspect dimensionnel de sa forme particulière ;
- les évaluations ne sont exigées que pour des substances produites ou importées à plus de 100 t/an et celles produites à moins d'une t/an ne sont même pas enregistrées.

VALEUR LIMITE D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Il n'existe pas de valeur limite d'exposition professionnelle spécifique pour les nanoparticules dans la réglementation française. La recommandation est de rechercher le niveau d'exposition le plus bas possible.

Le NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) recommande pour le dioxyde de titane deux valeurs spécifiques (TWA) :

- 1,5 mg/m³ (fraction alvéolaire),
- 0,1 mg/m³ (fraction < 100 nm).

Le BSI (British Standards Institution) propose plusieurs valeurs moyennes d'exposition (VME) pour les nanoparticules :

- sous forme fibreuse : 0,01 nanofibres/cm³,
- pour les substances insolubles : VME (produit sous forme nanométrique) = 0,66 x VME (produit sous forme micrométrique) [mg/m³] et la concentration en nombre doit être inférieure à 20 000 nanoparticules/cm³ à discriminer du bruit de fond,
- pour les substances solubles : VME (nano) = 0,5 x VME (micro) [mg/m³].

DÉMARCHE DE PRÉVENTION

Dans un contexte où une évaluation quantitative et une maîtrise des risques s'avèrent délicates, l'attitude à tenir doit reposer sur une application pondérée et actualisée du principe de précaution en fonction des avancées de la recherche sur les effets adverses biologiques.

Il s'agit d'appliquer les règles de prévention du risque chimique définies dans le Code du travail et d'évaluer les différents facteurs qui peuvent contribuer aux risques tels que, notamment, les quantités produites, les expositions potentielles des salariés et les propriétés physico-chimiques de la substance.

Il n'existe pas de nanoparticule générique et il importe de mettre en place une politique de gestion au cas par cas. Lorsque des données sont disponibles pour des objets de taille micrométrique (ou supérieure) et de même nature chimique, l'hypothèse minimale pour élaborer une démarche de prévention est que les nanoparticules correspondantes présentent au moins la même toxicité et qu'elles sont probablement plus dangereuses.

En plus des règles de prévention préconisées pour le risque chimique, il est particulièrement recommandé :

- d'optimiser le procédé pour obtenir un niveau d'empoussièrement aussi faible que possible,
- d'utiliser la substance sous une forme moins dispersante, par exemple en suspension dans un milieu liquide plutôt qu'en poudre,
- de capter les polluants à la source avec une ventilation locale,
- de collecter et traiter les déchets,
- de suivre régulièrement l'exposition.

BONNES PRATIQUES DE TRAVAIL

Les procédés de synthèse et d'utilisation doivent être isolés en vase clos par encoffrement et automatisation.

Les synthèses doivent être effectuées en continu plutôt que par campagnes.

Les méthodes de synthèse en phase liquide doivent être privilégiées au détriment des techniques en phase vapeur et des procédés mécaniques.

Les nanoparticules doivent être en priorité sous forme de suspension, de gel, de pastilles à l'état aggloméré ou incorporé dans des matrices.

L'agitation ou la manipulation à l'état pulvérulent ou liquide doit être réduite de façon à limiter la formation d'aérosols.

PROTECTION COLLECTIVE

La ventilation générale induit un niveau de pollution résiduelle dans l'atelier et ne doit être qu'un complément de la ventilation locale. Le captage des produits dégagés doit être effectué au fur et à mesure de la production, au plus près de la source d'émission, en tenant compte du débit des polluants et des flux d'air. Les dispositifs ayant fait preuve de leur efficacité pour le captage des vapeurs et des gaz devraient, en l'absence de champs thermiques, électrostatiques ou magnétiques, se montrer efficaces pour les nano-aérosols et les systèmes à flux laminaire (hotte, boîte à gants) sont à privilégier aux dispositifs classiques.

La filtration de l'air des locaux est indispensable avant tout rejet dans l'atmosphère. L'efficacité de la filtration augmente lorsque la taille des particules diminue (captation par diffusion brownienne) et baisse sous un diamètre de 5 nm.

En somme, dès lors que leur taille ou celle de leur agrégats dépasse 5 nm, la capture des nanoparticules par les médias fibreux est réalisable par des filtres à fibres à très haute efficacité, supérieure à H13⁽¹⁾ [selon la classification EN 1822 relative aux filtres à air à haute efficacité (High Efficiency Particulate Air Filter) et filtres à air à très faible pénétration (Ultra Low Penetration Air)]. En effet, compte tenu de leurs caractéristiques physiques et dimensionnelles, un filtre susceptible de retenir les nanoparticules doit avoir une efficacité supérieure à 99,97 %.

Pour la zone de travail, il s'agit de prévoir :

- une mise en dépression des salles, cabines ou locaux,
- une signalisation, une délimitation et une restriction aux seuls salariés concernés avec séparation des zones dites « propres »,
- une installation de vestiaires doubles et interdiction d'emporter les tenues souillées à domicile,
- un nettoyage des surfaces de travail avec un linge humide et des sols avec un aspirateur équipé de filtres à très haute efficacité,
- une installation d'éviers et de douches pour la décontamination des régions cutanées.

PROTECTION INDIVIDUELLE

Protection respiratoire

Pour les travaux peu exposants tels que la maintenance après décontamination, les appareils filtrants anti-aérosols, à ventilation libre ou assistée si la durée de l'intervention est supérieure à 1 heure, munis d'un filtre de classe 3 sont préconisés.

Pour les travaux exposants comme la fabrication ou la manipulation, il faut prévoir un appareil isolant avec adduction d'air comprimé.

Protection individuelle

L'efficacité réelle des moyens de protection cutanée n'est pas encore établie mais les moyens suivants sont préconisés :

- une combinaison à capuche jetable étanche aux poussières de type 5 avec serrage au cou, aux poignets et aux chevilles, dépourvue de plis ou revers avec des poches à rabats,

(1) L'efficacité minimale du filtre H13 est en valeur intégrale de 99,5 % et en valeur locale de 99,75 %.

- des couvre-chaussures,
- des gants étanches en nitrile ou en latex,
- des lunettes équipées de protections latérales.

STOCKAGE DES PRODUITS ET TRAITEMENT DES DÉCHETS

Le stockage des produits dépend des caractéristiques granulométriques et de la réactivité de surface des nanoparticules. Les produits sont à stocker dans des réservoirs ou emballages doubles totalement hermétiques, fermés et étiquetés et à entreposer dans des locaux frais, bien ventilés, à l'abri des rayons solaires et à l'écart de toute source de chaleur et d'ignition et loin des matières inflammables.

Les produits ne répondant pas aux critères de fabrication exigés, les conditionnements, les filtres, les équipements et les vêtements contaminés doivent être traités comme des déchets dangereux, impliquant leur sortie de zone dans des sacs fermés étanches et étiquetés et leur traitement dans des installations appropriées (incinération ou recyclage).

En conclusion, les trois points importants en matière de prévention vis-à-vis des nanoparticules sont :

- la limitation des expositions professionnelles,
- l'instauration de procédures strictes de prévention, notamment de réduction de l'exposition,
- la priorité à une protection collective et intégrée aux procédés telle que l'automatisation, l'isolement des équipements, le captage à la source et la filtration d'air.

Conclusion

D. Maitre, ingénieur conseil régional, Direction des risques professionnels, CRAM Centre

« L'objectif de ce symposium était de donner des éléments essentiels pour une approche des risques toxiques et environnementaux liés à l'utilisation des nanoparticules, afin d'évaluer sur le terrain les effets sur la santé. Ces particules émergentes impactent tous les secteurs d'activité, de la microélectronique à la métallurgie puis l'industrie cosmétique. C'est une nouvelle source d'exposition qu'il faudra traiter en l'absence d'éléments de sinistralité. Les acteurs de la prévention doivent apporter une information claire et transparente telle que le préconise l'AFSSET. /.../ Une collaboration de tous les acteurs de la prévention est indispensable pour remonter les informations et se forger ainsi une doctrine en la matière. En effet, la situation actuelle oblige à comprendre et avancer simultanément ; ce qui ne laisse pas beaucoup de marge de sécurité en cas d'apparition d'un problème de santé ou d'un problème d'environnement majeur. Les connaissances sont incomplètes et on peut s'interroger sur les écarts entre les budgets consacrés au développement des applications d'une part et ceux alloués à la recherche en prévention. Les principes généraux de prévention s'appliquent tout à fait dans le cas des nanoparticules car, tout en tenant compte de l'état des connaissances, ils affirment la primauté de la protection collective sur l'individuelle et la nécessaire adaptation du travail à l'homme. En somme, toutes les précautions doivent être prises pour éviter la dissémination des nanoparticules dans les atmosphères de travail ».

Points à retenir

Une nanoparticule est une particule ayant un diamètre nominal inférieur à environ 100 nm.

Les particules nanostructurées produites industriellement sont le noir de carbone, la silice amorphe, le dioxyde de titane, les terres rares, l'alumine, les nanoargiles, les nanotubes de carbone. Les tonnages varient de 245 000 à 10 t/an.

La dispersion des particules peut se faire lors de leur élaboration ou lors de la dégradation d'un produit au cours d'un processus industriel.

La toxicité des nanoparticules est complexe et encore imparfaitement comprise.

Bien que des méthodes et des instruments de mesures pour caractériser l'exposition professionnelle existent, ils sont encore en cours d'évaluation.

Actuellement seule une note de la DGT, datée du 8 février 2008, établit des recommandations pour la protection des travailleurs exposés aux nanoparticules.

La manipulation de ces nouvelles substances chimiques doit reposer sur le principe de précaution avec une gestion du risque au cas par cas et une limitation au maximum la dispersion dans les atmosphères de travail.

Bibliographie

- [1] Air des lieux de travail - Particules ultra-fines, nanoparticules et aérosols nanostructurés - Caractérisation et évaluation de l'exposition par inhalation. Fascicule de documentation FD ISO/TR 27628. Indice de classement X43-221. La Plaine Saint-Denis : AFNOR ; 2007 : 40 p.
- [2] MAYNARD AD, AITKEN RJ - Assessing exposure to airborne nanomaterials: current abilities and future requirements. *Nanotoxicology*. 2007 ; 1 (1) : 26-41.
- [3] HONNERT B, VINCENT R - Production et utilisation industrielle des particules nanostructurées. Note documentaire ND 2277. *Hyg Secur Trav. Cah Notes Doc*. 2007 ; 209 : 5-21.
- [4] BROWN JS, ZEMAN KL, BENNETT WD - Ultrafine particle deposition and clearance in the healthy and obstructed lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 ; 166 (9) : 1240-47.
- [5] DAIGLE CC, CHALUPA DC, GIBB RF, MORROW PE ET AL - Ultrafine particle deposition in humans during rest and exercise. *Inhal Toxicol*. 2003 ; 15 (6) : 539-52.
- [6] CHALUPA DC, MORROW PE, OBERDÖRSTER G, UTELL MJ ET AL - Ultrafine particle deposition in subjects with asthma. *Environ Health Perspect*. 2004 ; 112 (8) : 879-82.
- [7] PIETROPAOLI AP, FRAMPTON MW, HYDE RW, MORROW PE ET AL - Pulmonary function, diffusing capacity, and inflammation in healthy and asthmatic subjects exposed to ultrafine particles. *Inhal Toxicol*. 2004 ; 16 (Suppl 1) : 59-72.
- [8] FRAMPTON MW, STEWART JC, OBERDÖRSTER G, MORROW PE ET AL - Inhalation of ultrafine particles alters blood leukocyte expression. *Environ Health Perspect*. 2006 ; 114 (1) : 51-58.
- [9] CRÜTS B, VAN ETTEN L, TÖRNQVIST H, BLOMBERG A ET AL - Exposure to diesel exhaust induces changes in EEG in human volunteers. *Part Fibre Toxicol*. 2008 ; 5: 4.
- [10] SCHULTE PA, TROUT D, ZUMWALDE RD, KUEMPEL E ET AL - Options for occupational health surveillance of workers potentially exposed to engineered nanoparticles: state of the science. *J Occup Environ Med*. 2008 ; 50 (5) : 517-26.
- [11] Human respiratory tract model for radiological protection. A report of a Task Group of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP*. 1994 ; 24 (1-3) : 1-482.
Erratum in: *Ann ICRP*. 1995 ; 25 (3-4) : iii.
Ann ICRP. 2002 ; 32 (1-2) : 307-09.