

**L E S   N A N O M A T É R I A U X**  
Bilan et perspective en santé et sécurité au travail



LES NANOMATÉRIAUX

S O M M A I R E

**04**  
Nanomatériaux :  
une priorité  
pour la prévention

**06**  
Nanomatériaux :  
de quoi parle-t-on ?

**08**  
Nanomatériaux :  
où les trouve-t-on ?

**10**  
Nanomatériaux :  
quels effets sur la santé ?

**14**  
Nanomatériaux :  
que sait-on  
des expositions ?

**20**  
Nanomatériaux :  
existe-t-il  
des équipements  
de protection efficaces ?

**24**  
Nanomatériaux :  
quelle gestion  
des risques ?

**28**  
Liste de publications  
& Table des abréviations

## NANOMATÉRIAUX: UNE PRIORITÉ POUR LA PRÉVENTION



**Le développement des nanomatériaux manufacturés implique l'exposition d'une population de travailleurs de plus en plus importante.** Depuis le début des années 2000, alors que des craintes sont exprimées concernant leurs effets sur la santé, des budgets impressionnants sont consacrés à la recherche de nouvelles applications partout dans le monde. Les nanomatériaux ont un impact croissant aussi bien dans des secteurs de pointe comme l'électronique, l'aéronautique, les énergies alternatives, que dans des secteurs traditionnels comme la chimie, la plasturgie, l'automobile, le bâtiment, l'alimentation, la cosmétique. Mais les financements sont surtout orientés vers le développement d'applications, et peu vers les questions de santé et sécurité au travail.

D'après les estimations, les nanotechnologies emploieraient aujourd'hui 300 000 à 400 000 personnes en Europe. En France, il pourrait s'agir de plus de 5 000 salariés en entreprise et 7 000 chercheurs dans les laboratoires qui seraient potentiellement exposés.

Anticiper et maîtriser les risques liés aux nanomatériaux figurent parmi les priorités de la plupart des organismes de santé et sécurité au travail. Aux États-Unis, le NIOSH déploie d'importants efforts de recherche dans ce domaine. L'INRS se mobilise depuis plusieurs années pour apporter des réponses et les mettre à la disposition de tous ceux qui, en entreprise, sont en charge de la prévention des risques. Il fut à ce titre l'un des premiers organismes à mettre en évidence les enjeux des nanoparticules pour

### Les objectifs du programme Nano de l'INRS

Toxicologie expérimentale  
Épidémiologie  
Transfert des connaissances

**Objectif NAN 1**  
Mettre à la disposition du monde du travail des connaissances sur **les dangers** des nanomatériaux manufacturés

Repérage  
Métrologie  
Études de poste  
Transfert des connaissances

**Objectif NAN 2**  
Mettre à la disposition des préventeurs des outils pour identifier, caractériser et mesurer **les expositions professionnelles** aux nanomatériaux manufacturés

Étude des moyens de protection collective et individuelle, Guides, Information, Formation

**Objectif NAN 3**  
Proposer des approches et des outils de **prévention** pour les entreprises et les laboratoires où sont produits ou manipulés des nanomatériaux manufacturés

la santé au travail dans un "avis d'experts" publié en 2007 [4]. Il en ressortait d'immenses besoins de recherche et l'urgence de développer des mesures de prévention adaptées aux nanoparticules.

L'INRS a mis en place en 2008 un programme d'actions sur les risques associés aux nanomatériaux, qui se poursuit dans le cadre de son plan stratégique 2013-2017 et se décline autour de trois objectifs propres à apporter des éléments de réponse aux enjeux de cette thématique.

Ce programme s'appuie à la fois sur la pluridisciplinarité des équipes de l'INRS, qui regroupent toxicologues, chimistes, physiciens, experts en aéronautique, médecins, épidémiologistes, et sur des partenariats extérieurs. Nombre de travaux sont menés dans le cadre de thèses et de coopérations au niveau national (CARSAT/CRAM, ANSES, CNRS, Universités, Écoles d'ingénieurs, IRSN, InVS, INERIS, CEA...) ou international (projets européens, réseau PEROSH, OCDE, Agence européenne de Bilbao, AISS...). Ces actions visent d'abord à développer des connaissances (recherche en laboratoire, études de terrain) et vont jusqu'au transfert vers les entreprises (assistance, information, formation).

Ce programme comporte l'acquisition de nouveaux équipements et la mise en place de moyens d'essais sécurisés : récemment, l'INRS s'est doté d'un nouveau laboratoire qui regroupe des activités de recherche portant sur la toxicité, la métrologie et la caractérisation des nanomatériaux et sur la performance des équipements de protection.

En avril 2011, la conférence scientifique sur les risques liés aux nanoparticules et nanomatériaux, organisée à Nancy par l'INRS en partenariat avec le réseau PEROSH, a réuni plus de 450 personnes qui ont pu partager les dernières connaissances et discuter des besoins de recherche dans ce domaine [10]. De larges efforts ont été déployés ces dix dernières années dans le développement de normes, de guides de bonnes pratiques et de méthodologies d'évaluation et de maîtrise des risques. Des progrès ont été réalisés mais de nombreuses questions subsistent.

L'objet de ce document est de présenter les enjeux liés aux nanomatériaux pour la santé au travail ainsi que les moyens déployés par l'INRS pour trouver des réponses, les partager et les diffuser auprès d'une grande variété de publics.



### Un nouveau Pôle de recherche Nano à l'INRS

Ce nouveau laboratoire regroupe sur une superficie d'environ 600 m<sup>2</sup> un ensemble de moyens de recherche sur les risques associés aux nanomatériaux. Il comporte :

- une zone réservée aux études toxicologiques, pour la génération de nanoparticules et l'exposition des animaux (rongeurs) par inhalation, répondant aux exigences réglementaires pour l'expérimentation animale ;
- une salle propre de classe ISO 5 dédiée dans un premier temps aux travaux sur les équipements de protection collective ;
- une zone comportant un espace pour le banc de génération Caiman et quatre espaces munis de sorbonnes ou d'enceintes contrôlées, pour les activités en lien avec la caractérisation et la métrologie des nanoparticules et les appareils de protection respiratoire.

Ce pôle répond aux besoins de réaliser des études par inhalation. Il permet sur un même lieu de mutualiser des installations, des équipements de mesure et des ressources humaines, et favorise les synergies entre les différentes disciplines. Il a été aménagé et équipé suivant les recommandations émises par l'INRS pour la prévention dans les laboratoires où sont manipulés des nanomatériaux manufacturés (ED 6115).

# NANOMATÉRIAUX : DE QUOI PARLE-T-ON ?

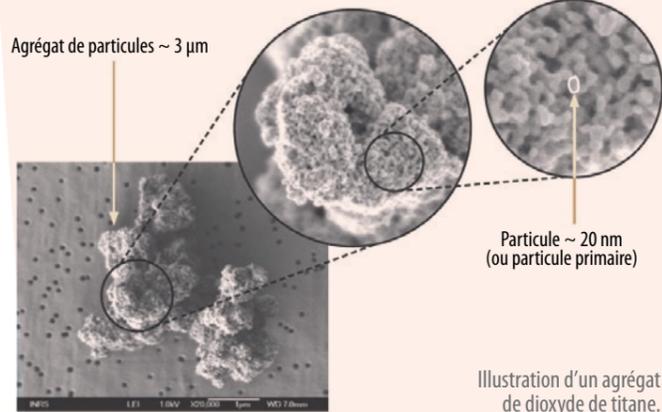
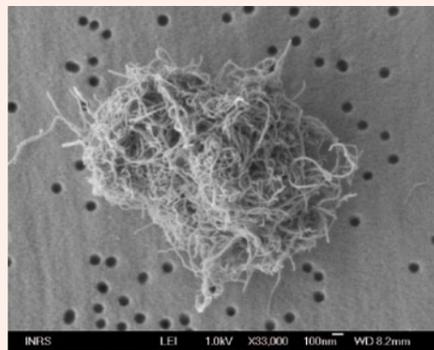


Illustration d'un agrégat de dioxyde de titane.

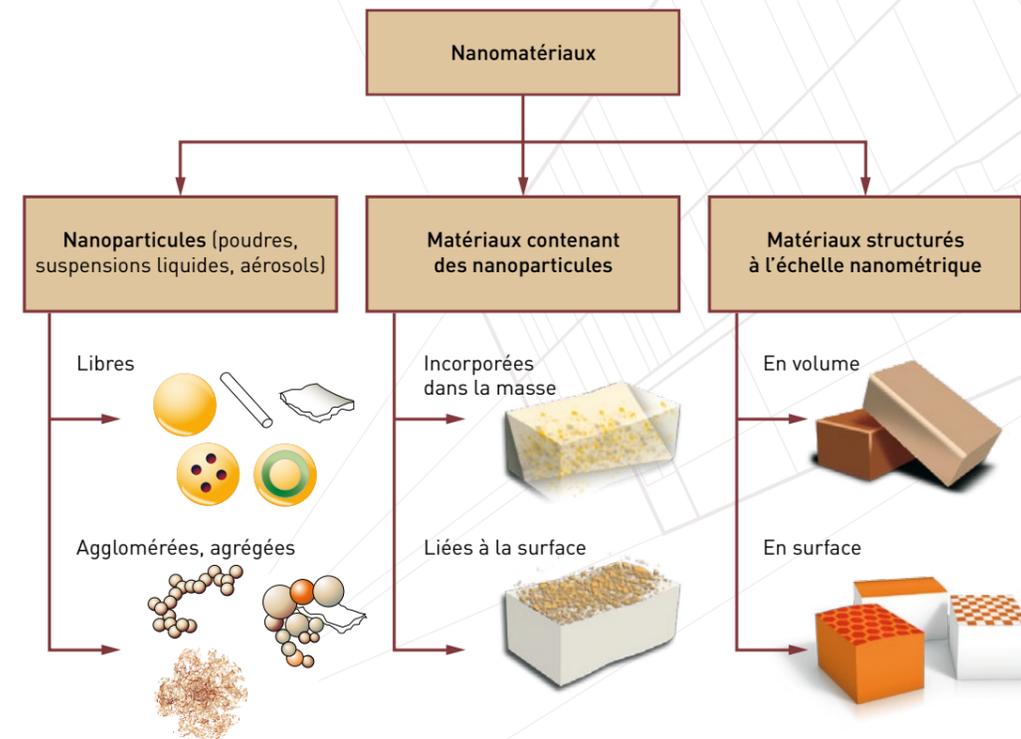


Nanotubes de carbone multi-feuillets observés en microscopie électronique en transmission.



Les nanotechnologies regroupent les instruments, les techniques de fabrication et les applications dérivées exploitant les propriétés de la matière et les phénomènes à l'échelle du nanomètre ( $10^{-9}$  mètre). Dans ce vaste ensemble, les nanomatériaux manufacturés constituent une famille d'agents chimiques de natures extrêmement diverses, et de cette diversité résulte une grande partie des difficultés que pose l'évaluation des risques. Constitués de particules de taille nanométrique, leur potentiel d'innovation vient du fait que la matière à cette échelle possède des propriétés particulières (mécaniques, électriques, optiques, catalytiques...) modifiées par rapport à celles de matériaux de même composition chimique mais constitués de particules de plus grande taille. Mais ces mêmes propriétés, en particulier celles liées à la surface des particules, sont aussi à la base des interrogations concernant leurs effets sur la santé.

Il est particulièrement difficile de définir des bornes précises entre le champ "nano" et le champ "micro". Il est admis par la communauté scientifique que la dimension à laquelle apparaissent des propriétés nouvelles ou améliorées se situerait autour de 100 nm. De nombreuses organisations nationales ou internationales (l'ISO, l'OCDE, la Commission européenne...) ont proposé des définitions pour le terme "nanomatériau". La plupart de ces définitions se basent sur la taille des éléments constitutifs (1 à 100 nm), ou encore la surface spécifique en volume<sup>1</sup>. Ces éléments (les **nano-objets** ou, de manière générique, les nanoparticules) ne présentent généralement pas une taille uniforme, leur population est dite polydispersée (par opposition à mono-dispersée). C'est pourquoi certaines définitions proposent également un seuil pour la répartition numérique par taille des particules primaires : au-delà de ce seuil, le matériau est réputé être un nanomatériau (les valeurs proposées pour ce seuil se situent entre 0,15 et 50 % en nombre). D'un point de vue pratique, mesurer la taille et la répartition par taille des particules primaires nécessite la mise en œuvre de techniques sophistiquées, et il n'existe pas encore de méthode standardisée. Il faut souligner que ces définitions sont basées sur une catégorisation par la taille des particules et n'intègrent aucun élément relatif à la nature chimique ni au danger.



Les différentes catégories de nanomatériaux. Élaboré d'après Hansen et al. (2007).

Selon le type de matériau, les nano-objets peuvent avoir différentes formes : plus ou moins sphériques (nanoparticules), plus ou moins plats (feuillets) ou avec un ratio longueur/diamètre plus ou moins élevé (nanotubes, nanofibres). Ces nano-objets se retrouvent rarement isolés les uns des autres en tant que particules primaires mais ont tendance à s'agréger<sup>2</sup> ou à s'agglomérer<sup>3</sup> en amas dont les dimensions externes peuvent facilement atteindre plusieurs milliers de nanomètres (quelques µm). L'état d'agglomération/agrégation varie notamment en fonction du procédé de fabrication et du milieu où se trouvent les particules (air, liquide biologique...).

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

Ce document traite des nano-objets, de leurs agglomérats et de leurs agrégats (**NOAAs**), produits intentionnellement dans

l'industrie ou dans des laboratoires de recherche. Il existe par ailleurs de nombreuses situations professionnelles où les travailleurs sont exposés à des particules nanométriques, dites **particules ultra-fines**, libérées de manière non intentionnelle par des procédés thermiques ou mécaniques. Enfin, on peut rappeler que nous sommes quotidiennement en contact avec des particules micro- et nanoscopiques naturellement présentes dans l'atmosphère ou d'origine anthropique (pollution liée à l'activité humaine).

<sup>1</sup>Surface d'une particule ou d'un matériau rapportée à son volume. Une des caractéristiques importantes des nanomatériaux est l'ampleur de leur surface spécifique par unité de volume. Plus la taille diminue, plus le rapport surface/volume devient grand. Une surface spécifique égale à  $60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$  correspond par exemple à une population mono-dispersée de particules inférieures à 100 nm.

<sup>2</sup>Un agrégat est un amas de particules fortement associées par des liaisons chimiques (liaisons covalentes).

<sup>3</sup>Un agglomérat est un amas de particules associées par des liaisons physiques faibles (forces de van der Waals par exemple) ou enchevêtrées (cas des nanotubes par exemple). Un agglomérat peut être disloqué sous l'effet d'une faible énergie (agitation, ultrasons).

## NANOMATÉRIAUX : OÙ LES TROUVE-T-ON ?



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

### Exemples d'applications de nanomatériaux

Dans la plupart des applications finales connues, les nanomatériaux sont soit inclus dans une matrice organique (composite, cosmétique) soit fixés sur une surface (électronique, vitre auto-nettoyante) :

- **silice synthétique amorphe** : agent de renforcement du caoutchouc (pneus), adjuvant pour béton hautes performances, revêtements, peintures, encres, papier, plastique, cosmétiques, aliments
- **noir de carbone** : agent de renforcement du caoutchouc (pneus), pigment (encres, toners)
- **dioxyde de titane** : photocatalyseur, composant de revêtement anti-salissures (vitres, ciment pour le bâtiment), peintures et vernis, encres, céramiques, cosmétiques, textiles
- **oxyde de zinc** : caoutchouc, ciment, cosmétiques, produits pharmaceutiques
- **dioxyde de cérium** : additif pour carburant diesel, agent de polissage
- **carbonate de calcium** : agent de renforcement (caoutchouc, plastique, papier, revêtements)
- **nanosilver** : bactéricide (textiles, équipement médical)
- **nanotubes de carbone** : agent de renforcement mécanique et allègement pour nanocomposites (articles de sport, aérospatiale, automobile, textiles)
- **quantum dots** : diagnostic médical.



Les nanomatériaux existent sous forme de poudre, de suspension colloïdale, de dépôts en surface d'un autre matériau (par exemple le verre ou un textile) ou incorporés dans une matrice, généralement un polymère (nanocomposite à base de polycarbonate, polyamide...).

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

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

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

Depuis 2006, l'INRS a consacré des études au repérage des populations exposées [5, 11]. Réalisées sous forme d'enquêtes postales, ces études se sont systématiquement heurtées à la difficulté pour les entreprises de reconnaître un agent chimique sous forme nanométrique (fiches de données de sécurité non renseignées, personnels non formés à ce repérage). Les résultats ont toutefois permis d'établir l'existence de 20 sites producteurs, soit 2 000 à 4 000 salariés potentiellement exposés. À l'exception des nanotubes de carbone,

il s'agissait principalement des nanomatériaux déjà bien implantés cités dans le paragraphe précédent. En 2010, l'interrogation de plus de 1 000 entreprises appartenant aux secteurs de la chimie, des peintures, encres et vernis et de la plasturgie a permis d'estimer à environ 4 700 le nombre de salariés potentiellement exposés pour ces secteurs (établissements producteurs ou utilisateurs). Enfin, une enquête de terrain complémentaire sur l'utilisation du dioxyde de titane nanométrique dans les activités liées au BTP a montré une consommation encore modeste dans ce secteur, les expositions se situant principalement dans les établissements produisant des éléments préfabriqués [12].

Dernièrement, une étude commandée en France par la Direction Générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services a permis d'identifier 130 à 180 entreprises réellement positionnées sur des activités de R&D et/ou de commercialisation de nanomatériaux, dont plus de la moitié sont des PME. Un nombre important de start-up peu visibles produisent des nanomatériaux. Cette enquête confirme que la catégorie des produits innovants (nanotubes de carbone, fullerènes, quantum dots...) est encore au stade de la pré-industrialisation. Les personnels exposés aujourd'hui à ces produits se trouveraient donc principalement dans les laboratoires de recherche, soit environ 7 000 personnes en France, ou dans des start-up.

Il reste que la diversité et l'évolution constante des applications des nanomatériaux ainsi que l'absence d'une définition harmonisée rendent très difficile une évaluation précise de la population professionnelle exposée. Alors que des développements sont attendus dans de nombreux secteurs, notamment dans le BTP, la chimie, la plasturgie, l'électronique, les industries de l'automobile et de l'aérospatiale, l'énergie, la santé, les cosmétiques et les textiles, le **système français de déclaration obligatoire des substances à l'état nanoparticulaire**, entré en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2013, devrait permettre de mieux connaître les nanomatériaux et leurs usages et faciliter le recensement des populations potentiellement exposées.

## NANOMATÉRIAUX : QUELS EFFETS SUR LA SANTÉ ?



Les effets sur la santé des particules ultra-fines provenant de la pollution atmosphérique ou provenant de processus de soudage sont étudiés depuis longtemps. Les études épidémiologiques ou les essais chez l'homme en condition d'exposition contrôlée suggèrent notamment la possibilité d'une survenue d'effets respiratoires et cardio-vasculaires. Des études épidémiologiques ont été conduites sur des salariés exposés au noir de carbone ou au dioxyde de titane, mais il est difficile de tirer des conclusions de ces travaux car la taille des poussières n'est jamais clairement établie. Il n'existe donc aujourd'hui quasiment aucune étude qui considère les effets spécifiques des nanomatériaux manufacturés chez l'homme.

La réalisation de telles études est confrontée à plusieurs problèmes : connaissance insuffisante de l'exposition, méconnaissance des effets précoces à mesurer, difficultés d'accès aux entreprises. En France, le dispositif de surveillance des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux, EpiNano, mis en place par l'InVS, pourrait constituer la base de futures études épidémiologiques.

La toxicité expérimentale des nanomatériaux a quant à elle fait l'objet de nombreux travaux de recherche, mais les résultats sont souvent de portée limitée : études *in vitro* réalisées sur des modèles cellulaires difficilement extrapolables à l'homme, études *in vivo* chez l'animal par des voies d'exposition non représentatives de l'exposition professionnelle, courte période d'exposition, caractérisation physico-chimique insuffisante et grande diversité des matériaux testés. Ces études se rapportent rarement à l'inhalation, alors que c'est la voie d'exposition la plus préoccupante pour les travailleurs.

Les objectifs de la nanotoxicologie sont d'une part d'étudier la capacité des nanoparticules à pénétrer dans l'organisme, leur devenir dans l'organisme et leurs modalités d'élimination, et d'autre part d'identifier leurs effets tant au niveau du site de déposition qu'à distance de celui-ci.

Il est également important de déterminer la relation dose-effet ainsi que la cinétique des effets biologiques. La tâche est complexe en raison de la diversité des caractéristiques physico-chimiques des nanomatériaux qui conditionnent leur comportement au niveau moléculaire, cellulaire et organique. La taille et la distribution des nanoparticules, leur degré d'agglomération et d'agrégation, leur capacité à produire des molécules oxydantes, leur forme, leurs caractéristiques de surface et leur solubilité sont des déterminants essentiels de leur toxicité.



Observation au microscope d'une culture de cellules en cours de traitement avec des nanoparticules.

Un des pré-requis en nanotoxicologie est donc la caractérisation physico-chimique des matériaux à tester, avant exposition mais aussi dans le milieu d'exposition. Les nanoparticules présentent des propriétés de surface particulières (charge électrique, porosité, structure cristalline...), qui gouvernent leur interaction avec l'environnement dans lequel elles se trouvent. Cela se traduit par la possibilité d'adsorber à leur surface des macromolécules présentes dans les milieux biologiques, formant une couronne protéique ou lipidique susceptible d'influencer la distribution et le comportement des particules dans l'organisme. L'avancée des recherches dans ce domaine souligne qu'au-delà des caractéristiques intrinsèques des nanomatériaux, il convient de tenir compte également de leur environnement biologique, ce qui ajoute un niveau supplémentaire de complexité. Enfin, des modifications de la surface, notamment par recouvrement des particules ou fonctionnalisation, peuvent venir moduler ces interactions.

### Pénétration dans l'organisme

En milieu professionnel, l'inhalation et le contact cutané sont les principales voies de contamination possibles. La pénétration des nanomatériaux insolubles à travers la peau a fait l'objet de quelques études. Elle semble peu probable et ne paraît significative que si la couche cornée de la peau est endommagée. L'inhalation est la voie prédominante de pénétration dans l'organisme. Il existe des modèles théoriques validés permettant de connaître la probabilité de dépôt des particules inhalées en fonction de leur taille. Les particules de taille comprise entre 10 et 100 nm se déposent majoritairement dans les alvéoles pulmonaires, dans une proportion nettement supérieure à celle des particules micrométriques. Les particules plus petites, quant à elles, se déposent principalement dans les voies aériennes supérieures et, dans une moindre mesure, dans la région trachéo-bronchique.

### Devenir dans l'organisme et action biologique

La taille des particules conditionne leur site de déposition mais également l'efficacité des systèmes de clairance pulmonaire<sup>4</sup>. Au niveau des alvéoles, ce sont généralement des cellules épuratrices, les macrophages, qui prennent en charge l'élimination des contaminants insolubles par un mécanisme de phagocytose<sup>5</sup>. Or la capacité de phagocytose de ces macrophages est plus faible vis-à-vis des nanoparticules que vis-à-vis des particules plus grosses. Il peut en résulter une accumulation importante de nano-objets dans les alvéoles pulmonaires ainsi qu'une plus grande interaction avec les cellules de ces alvéoles. Cette surcharge est susceptible de causer une inflammation pouvant conduire à long terme au développement de pathologies pulmonaires.

Il a été montré que les nanoparticules ont dans certains cas la capacité de traverser les barrières tissulaires considérées comme peu perméables. Une fois inhalées, elles pourraient traverser la

paroi alvéolaire, migrer vers la plèvre, les structures ganglionnaires, rejoindre les systèmes sanguin et lymphatique et atteindre différents organes comme la rate, le foie, le cœur, le système nerveux central ou les os. Certains nanomatériaux, comme l'oxyde de manganèse ou le dioxyde de titane, déposés au niveau nasal, pourraient migrer et s'accumuler dans certaines parties du cerveau après passage de la barrière hémato-encéphalique.

À composition chimique et forme identiques, la réduction de la taille des particules entraîne (à masse égale) une augmentation de leur surface spécifique et du nombre de groupements réactifs susceptibles d'interagir avec les milieux biologiques. Plusieurs études ont ainsi montré qu'une substance reconnue comme peu toxique, le dioxyde de titane, entraîne beaucoup plus d'effets inflammatoires pulmonaires sous forme nanométrique que sous forme micrométrique, à dose équivalente en masse et forme cristalline identique. Dans ces études, la dose exprimée en surface était mieux corrélée aux effets observés que la dose exprimée en masse.

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

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

Enfin, comme pour les particules microniques, la solubilité des nanoparticules peut avoir une influence sur les effets biologiques. Une lente dissolution avec libération de composés dangereux (des ions toxiques par exemple) est à même de devenir un élément majeur de toxicité : les nano-objets solubilisés sont alors transférés du poumon vers la circulation sanguine.

<sup>4</sup> Clairance pulmonaire : mesure de la capacité du poumon à se débarrasser d'une substance (quantité de substance éliminée par unité de temps).

<sup>5</sup> Mécanisme qui permet à certaines cellules spécialisées (macrophages, granulocytes neutrophiles) l'ingestion de particules étrangères.



**Les besoins de recherche sur la toxicité des nanomatériaux sont considérables. Des réponses sont attendues en priorité autour des axes suivants :**

- **évaluer les effets toxiques après exposition des animaux de laboratoire par inhalation** ; les études par inhalation apparaissent en effet les plus pertinentes pour l'évaluation précoce du danger associé aux nanomatériaux ; une étude INRS s'intéressera à l'influence de l'agglomération sur la toxicité pulmonaire et la toxicocinétique du dioxyde de titane. Une autre étude, réalisée dans le cadre du projet européen **NANoREG<sup>6</sup>**, avec pour principaux partenaires le NRCWE et le HPA, concernera la toxicité par inhalation des nanotubes de carbone ;
- **étudier l'influence des paramètres physico-chimiques sur l'activité biologique des nanomatériaux**, afin de proposer de nouvelles approches pour prédire les effets et permettre le développement de produits plus sûrs ;
- **étudier l'influence du mode d'administration** en comparant les effets observés après exposition par inhalation et après administration par instillation intra-trachéale ;
- **déterminer le paramètre (métrique) le mieux corrélé avec les effets observés** : masse, nombre de particules, surface...
- **évaluer la capacité de migration des nanoparticules du poumon vers d'autres organes** ou compartiments biologiques tels que le sang, le cœur et le cerveau, et les effets sur ces organes ;
- **rechercher les effets toxiques** pour le système immunitaire ;
- **proposer les méthodes d'essais *in vitro* et *in vivo*** les mieux adaptées aux nanomatériaux et des stratégies pour réduire les tests sur animaux ;
- **étudier la pénétration des nanomatériaux insolubles au travers d'une peau saine**, les résultats des études publiées ne permettant pas de l'exclure complètement ;
- **conduire dès que possible des études épidémiologiques** : l'INRS envisage de lancer dans un proche avenir une étude qui aura pour objectif la recherche, dans une population exposée, des effets respiratoires précoces. D'autres effets pourront être étudiés, tels que des effets cardio-vasculaires. La cohorte prospective mise en place dans le cadre du dispositif de surveillance EpiNano pourrait constituer une aide significative dans l'identification des entreprises [32]. C'est l'un des objectifs de la convention de collaboration en matière de surveillance et d'études épidémiologiques, spécifique aux nanomatériaux manufacturés, signée en 2012 entre l'INRS et l'InVS.

L'INRS contribue depuis 2007 à l'amélioration des connaissances en nanotoxicologie. Les matériaux étudiés sont sélectionnés parmi ceux produits ou utilisés en grande quantité ou ceux pour lesquels il existe des indices préoccupants : oxydes de fer, dioxyde de titane, silices synthétiques amorphes, nanotubes de carbone. Les objectifs des études réalisées *in vitro* ou *in vivo* sont notamment de rechercher s'il existe un profil toxicologique différent selon que les particules sont sous forme micro ou nano-particulaire, de préciser les caractéristiques physico-chimiques déterminantes et de proposer des méthodes d'essais adaptées aux nanomatériaux.

Les résultats mettent en évidence des effets biologiques plus importants pour la plupart des nanoparticules testées que pour leurs équivalents micrométriques, tels le potentiel inflammatoire [18] ou l'effet immunosuppresseur de particules d'oxyde de fer [15] étudiés chez les rongeurs par voie intratrachéale. Dans une étude chez le rat concernant la translocation potentielle dans le système nerveux central par la voie olfactive, il n'a pas été observé de translocation cérébrale pour aucune des alumines nanométriques étudiées [21]. En raison de son caractère d'alerte au regard des effets cancérigènes, la génotoxicité constitue un axe d'étude prioritaire en nanotoxicologie, elle a fait l'objet de plusieurs travaux à l'INRS [16, 17, 19, 20], notamment dans le cadre de l'Action Conjointe européenne **Nanogenotox** pilotée par l'Anses. Les résultats reflètent la versatilité des données actuelles dans ce domaine, car fortement influencés par les conditions expérimentales, la méthode de dispersion, le type de lignée cellulaire et le type de particule (taille et/ou surface spécifique, forme cristalline, présence ou absence d'enrobage...).

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

<sup>6</sup> L'objectif du projet NANoREG financé par la Commission européenne est d'apporter des réponses aux questions techniques que pose l'application aux nanomatériaux des réglementations européennes telles que REACH.



Traitement de cultures de cellules avec des suspensions de nanoparticules.

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

Le **dioxyde de titane** existe sous différentes formes, essentiellement des formes sub-microniques (TiO<sub>2</sub> fin ou pigmentaire) et des formes nanométriques (TiO<sub>2</sub> ultra-fin). Le TiO<sub>2</sub> ultra-fin est l'un des nanomatériaux les plus utilisés. Il est commercialisé soit sous sa forme originale, soit, cas le plus courant, sous des formes modifiées après traitement de la surface des particules.

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

De nombreuses études toxicologiques par instillation intra-trachéale d'une dose unique ou par inhalation à doses répétées ont montré l'apparition d'effets pulmonaires inflammatoires, plus marqués avec le TiO<sub>2</sub> ultra-fin qu'avec le TiO<sub>2</sub> fin. Ces effets sont dose-dépendants lorsque la dose administrée est exprimée en surface, et leur intensité dépend de nombreux paramètres : niveau et durée de l'exposition, taille, structure cristalline, caractéristiques de surface des particules.

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

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

**Les nanotubes de carbone (NTC)** sont une forme cristalline du carbone dont la structure peut être représentée par un ou plusieurs feuillets de graphène enroulés sur eux-mêmes ou les uns autour des autres (mono-feuillets ou multi-feuillets). Le diamètre de ces cylindres varie du nanomètre à quelques dizaines de nanomètres (100 nm), et leur longueur du micromètre à plusieurs millimètres. Ces dimensions leur confèrent un rapport d'élongation (longueur sur diamètre) élevé. Il existe de nombreuses variétés de NTC qui diffèrent par le nombre de feuillets, la taille, la composition (présence de résidus de catalyseur métallique, fonctionnalisation). Ils sont déjà utilisés dans un certain

nombre d'applications et présentés comme des nanomatériaux particulièrement prometteurs en termes d'innovations technologiques.

Les NTC ont déjà fait l'objet de nombreuses études toxicologiques indiquant qu'ils constituent une source de préoccupation sérieuse pour la santé en cas d'inhalation. Les données disponibles comprennent notamment des études de biocinétique, des études subchroniques (90 jours) par inhalation et des études conduites par d'autres voies avec des durées d'exposition variables. Certaines études chez l'animal ont montré que les NTC (mono et multi-feuillets) peuvent atteindre les alvéoles, pénétrer l'interstitium pulmonaire et atteindre le tissu subpleural.

Le passage vers l'espace intrapleurale est rapporté uniquement pour les nanotubes multi-feuillets. Plusieurs études chez des rongeurs ont mis en évidence des effets pulmonaires à des doses massives relativement faibles, incluant inflammation, granulomes et fibrose. Ces effets apparaissent rapidement et persistent ou progressent après la fin de l'exposition. Ils sont observés quel que soit le type de NTC, purifié ou non. L'état d'agglomération semble être un déterminant important qui conditionne le site de déposition et la réponse pulmonaire. Dans les études où les NTC étaient comparés à d'autres matériaux fibrogéniques (silice, amiante, noir de carbone), les effets des NTC étaient similaires ou supérieurs à ceux de ces matériaux.

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

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

## NANOMATÉRIAUX : QUE SAIT-ON DES EXPOSITIONS ?



Réglage de l'installation Caiman pour la génération d'aérosols de nanoparticules métalliques.



### Les données relatives aux expositions professionnelles aux nanomatériaux manufacturés restent limitées.

Sont notamment incriminés le manque de consensus quant aux critères de mesure, un cortège d'instruments en majorité inappropriés et des stratégies de mesures non stabilisées [22, 23, 24]. Depuis près de dix ans, l'INRS consacre des travaux à cette problématique au travers de quatre thèmes fortement interdépendants : la génération de nanoaérosols d'essais, la métrologie des aérosols, l'exposition aux postes de travail et la caractérisation des nanomatériaux [2, 3].

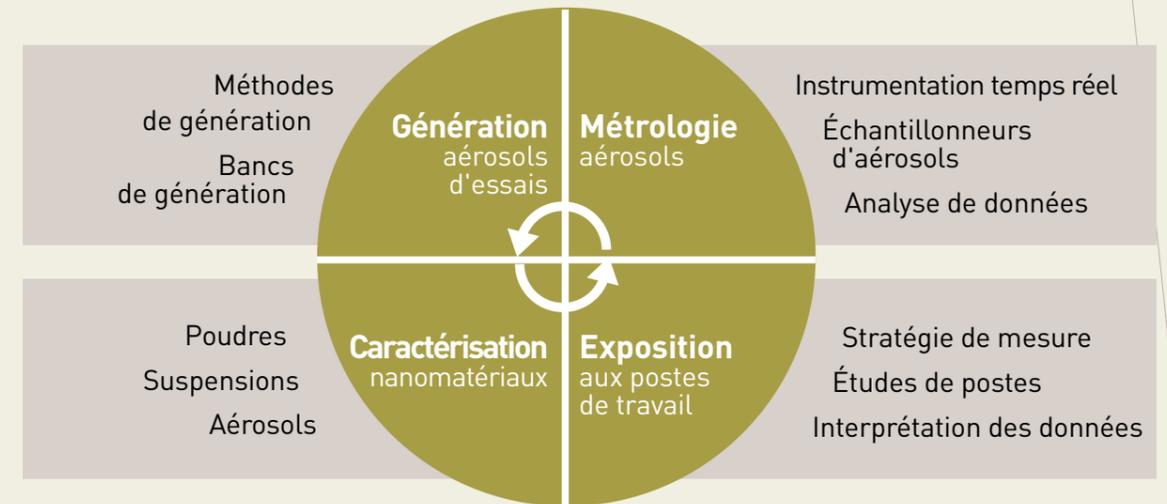
### La génération d'aérosols d'essais

Pour étudier les instruments de mesure des aérosols ou développer des méthodes d'analyses physico-chimiques, il est nécessaire de disposer en laboratoire de moyens permettant la génération d'aérosols d'essais stables et reproductibles. C'est dans ce but qu'a été développé le banc d'essais Caiman<sup>7</sup>. Validé pour être utilisé dans le cadre du projet européen Nanodevice<sup>8</sup>, ce banc est maintenant considéré comme une installation de référence en Europe. Des aérosols de nanoparticules de différentes natures chimiques, formes, états de charge, granulométries et niveaux de concentration, peuvent être obtenus [25, 26]. Une protection optimale des opérateurs est assurée lors des essais, le confinement du banc ayant été intégré dès sa conception.

### La métrologie des aérosols

De nombreux instruments de mesure apparus récemment peuvent être mis en œuvre pour caractériser l'exposition aux nanoaérosols. Néanmoins, leurs performances sont peu connues. L'évaluation de ces performances est l'objectif principal des études de métrologie menées par l'INRS [27, 28].

## Programme Nano de l'INRS : thèmes et sujets sur les expositions



Parmi les instruments étudiés, certains permettent de réaliser une mesure en temps réel de la concentration en nombre, surface ou masse, d'autres sont destinés à prélever l'aérosol et nécessitent un post-traitement analytique avant l'obtention du résultat (analyse en microscopie électronique ou physico-chimique). Plusieurs prototypes ont été étudiés en laboratoire, notamment dans le cadre du projet **Nanodevice**.

L'analyse des données joue un rôle clé dans le processus de caractérisation des expositions. Ainsi, au-delà de la performance de tel ou tel instrument, il est nécessaire que des outils d'aide aux utilisateurs soient élaborés et testés. Dans ce contexte, l'INRS a développé un outil informatique s'appliquant à une famille d'instruments destinés à produire une information par classe granulométrique : les impacteurs en cascade [29, 30]. Une version spécifique de cet outil d'inversion de données a été également développée pour l'impacteur basse pression à mesure électrique (ELPI).

<sup>7</sup> Caractérisation des Instruments de Mesure des Aérosols de Nanoparticules.

<sup>8</sup> Projet PCRD7 financé par la Commission européenne, regroupant 26 partenaires et coordonné par l'institut finlandais FIOH. L'objectif principal de ce projet était l'étude de dispositifs portables et faciles à utiliser pour caractériser l'exposition des travailleurs.



Dépôt d'une goutte d'une suspension de nanoparticules pour analyse granulométrique par diffusion dynamique de la lumière (DLS).



Illustration d'une action de caractérisation de l'exposition d'un opérateur à une station de vidange de sacs de nanomatériaux en poudre.

### L'exposition aux postes de travail

Pour qu'un opérateur soit exposé, il faut qu'il y ait émission dans l'air de nanoparticules (c'est-à-dire formation d'un nanoaérosol à la source), puis dispersion dans l'environnement proche et transfert jusqu'à la zone respiratoire. La manipulation de nanomatériaux sous forme de poudre constitue une source potentielle évidente d'exposition. L'exposition sera *a priori* moindre si le nanomatériau est inclus dans une matrice ou fermement accroché à une surface, mais la question de l'émission peut aussi se poser du fait d'agressions physiques tel que le découpage, l'usinage, le ponçage, l'usure... Les scénarios d'exposition sont donc multiples et variés et leur identification ne peut s'obtenir que par l'intermédiaire d'études de postes menées dans les entreprises et les laboratoires.

La définition d'une **stratégie de mesurage** est un préalable indispensable à l'étude des postes de travail. Fort de son savoir-faire en matière de mesurage des aérosols, l'INRS a très tôt développé des préconisations en matière de caractérisation des potentiels d'émission et d'exposition professionnelle aux nanoaérosols. Ces préconisations ont été discutées au sein d'un groupe de travail composé d'experts de l'INERIS, du CEA et de l'INRS, et ont fait l'objet d'une publication commune [13]. La stratégie diffère significativement de celle utilisée pour les aérosols traditionnels et comporte deux niveaux d'intervention. Le premier niveau est une caractérisation de base destinée à des personnes ayant une expérience en matière de métrologie d'atmosphère et d'évaluation d'exposition professionnelle aux aérosols et possédant des notions sur les risques liés aux nanomatériaux. Le deuxième niveau est une caractérisation de type expert destinée à des spécialistes en métrologie des nanoaérosols.

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

L'INRS met en œuvre cette stratégie au cours de ses interventions de terrain. Des études de postes ont été menées dans des laboratoires et des établissements producteurs ou utilisateurs de nanomatériaux tels que le dioxyde de titane, des nanotubes de carbone ou le nanoargent. Certaines de ces études ont pu être réalisées en partenariat avec des instituts homologues européens ou encore avec les CARSAT. Les résultats obtenus à ce jour démontrent que pour la plupart des activités observées des émissions et/ou des expositions existent. Toutefois, d'une manière générale, les situations de travail et les expositions correspondantes restent peu documentées.

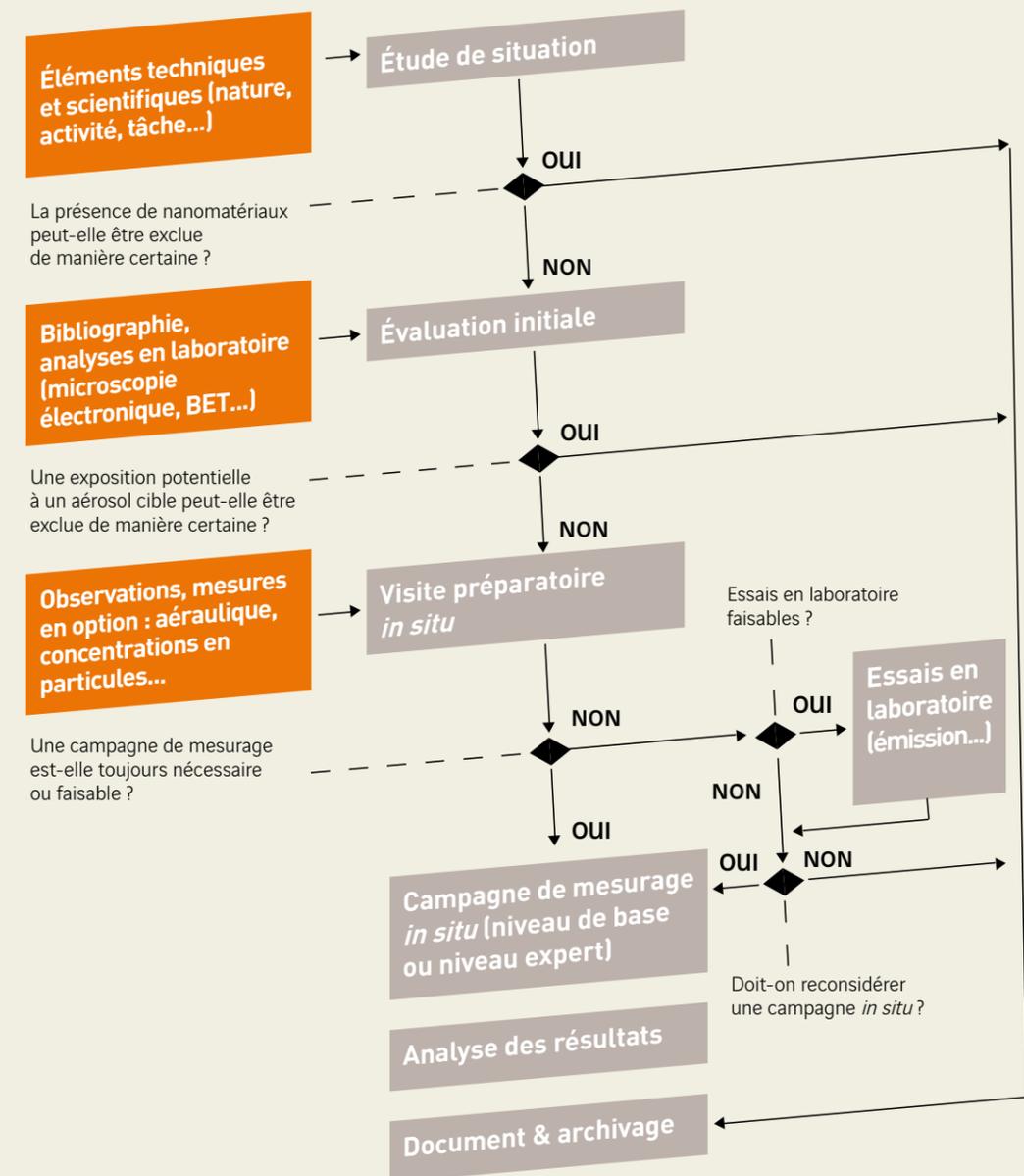
C'est dans ce contexte qu'il est apparu opportun, dans le cadre des échanges entre instituts du réseau PEROSH, de travailler à l'élaboration d'une **base de données d'exposition professionnelle** relative aux nanomatériaux qui soit harmonisée et partagée au niveau international. Dénommé NECID<sup>9</sup>, ce projet porté par l'IFA implique des chercheurs de huit organismes européens spécialisés en santé et sécurité du travail, dont l'INRS. Une première version de cette base incorporant des données de mesurage obtenues dans le cadre d'autres projets ou d'actions propres aux instituts devrait être élaborée d'ici à la fin de l'année 2013.

<sup>9</sup> Nano Exposure and Contextual Information Database.



Exemple d'instruments de mesure en temps réel utilisés pour caractériser les émissions et expositions aux aérosols de nanoparticules en environnement de travail.

## Logigramme d'ensemble de la stratégie\* pour la caractérisation des potentiels d'émission et d'exposition professionnelle lors d'opérations mettant en œuvre des nanomatériaux



\* Établie par le groupe de travail CEA, INERIS et INRS.



Préparation d'un essai sur l'émission d'aérosol d'une nanopoudre dans l'installation Nanoduster.

### La caractérisation des nanomatériaux

La caractérisation physico-chimique des nanomatériaux est essentielle, que ce soit pour comprendre à quoi sont exposés les salariés au poste de travail ou pour mieux appréhender leur comportement dans les études toxicologiques. Les paramètres auxquels il convient de s'intéresser sont nombreux : taille et morphologie des particules, distribution granulométrique, composition chimique, forme cristalline, densité, surface spécifique, dimension fractale<sup>10</sup>, pulvéulence<sup>11</sup>... Pour tous ces paramètres, l'objectif est de disposer de méthodes de caractérisation robustes et d'établir des protocoles pouvant répondre aux exigences réglementaires et à terme être intégrés dans des documents de référence. De nombreuses équipes de recherche fondamentale ou appliquée travaillent au développement de ces méthodes qui reposent pour certaines sur le couplage de techniques relativement récentes.

Ainsi, des travaux sont menés à l'INRS pour développer une compétence dans le domaine de la détermination de la taille et de la morphologie des particules au microscope électronique. L'Institut est équipé depuis 2013 d'un nouvel appareil (STEM<sup>12</sup>) qui permet de réaliser des cartographies élémentaires à l'échelle du nanomètre. Un autre paramètre clé étudié est la surface spécifique. Dans le cadre d'une thèse co-financée par l'INRS et l'IRSN, une méthode permettant d'estimer la surface

spécifique des aérosols par analyse d'images au microscope électronique à transmission a été développée et comparée avec la méthode traditionnelle BET<sup>13</sup> [31]. Des protocoles ont été développés dans d'autres domaines, tels que la dimension fractale ou la granulométrie des nanoparticules en suspension.

Le savoir-faire de l'INRS dans le domaine de la caractérisation des nanomatériaux a été mis à profit notamment dans l'Action Conjointe **Nanogenotox**. Les travaux réalisés dans ce cadre, en particulier avec le CEA et le NRCWE, ont contribué à la définition d'un protocole générique de dispersion mis en œuvre dans les études toxicologiques de ce projet.

La **pulvéulence** (ou "dustiness") est un élément important pour l'évaluation des risques. Les méthodes actuelles décrites dans une norme (EN 15051) ne s'appliquent pas aux nanoparticules. L'INRS a conçu et testé deux nouvelles méthodes, dénommées "nanoduster" et "nanodrum", cette dernière étant issue du dispositif développé par le NRCWE. Ces méthodes ont été appliquées à différents nanomatériaux dans le cadre des projets **Nanodevice** et **Nanogenotox** et font l'objet depuis plusieurs années d'un travail commun entre cinq instituts du réseau PEROSH en vue de développer une approche harmonisée qui permettrait de classer les poudres en fonction de ce paramètre. Ce travail piloté par l'INRS va se poursuivre dans le cadre d'un projet **CEN (Mandat 461)** pour aboutir à cinq nouvelles normes dans ce domaine.

<sup>10</sup> Paramètre traduisant l'agencement des particules primaires dans un agglomérat.

<sup>11</sup> Propension des poudres à émettre un aérosol sous l'effet d'un stimulus mécanique.

<sup>12</sup> Scanning Transmission Electron Microscope.

<sup>13</sup> Brunauer, Emmet, Teller.



Malgré les progrès réalisés, le besoin de connaissances dans le domaine des expositions professionnelles aux nanomatériaux reste important. Les efforts doivent se poursuivre dans la continuité des travaux déjà réalisés :

- **développer et mettre à la disposition des préventeurs et des entreprises de nouveaux outils pour évaluer les expositions** : système d'échantillonnage et instruments de mesure adaptés à une utilisation de terrain, protocoles d'essais et d'utilisation des instruments ; protocoles pour la caractérisation physico-chimique des poudres et des aérosols ;
- **faire évoluer et harmoniser au niveau international la stratégie de mesurage** ;
- **documenter les émissions et expositions réelles en entreprises** et développer des scénarios d'exposition ;
- **développer la base de données** d'information contextuelle et d'exposition professionnelle aux nanomatériaux NECID ;
- **mettre au point la génération d'aérosols** à partir de nanomatériaux en poudre à des fins d'études toxicologiques par inhalation.

Les actions de l'INRS dans ce domaine seront réalisées en collaboration avec des partenaires poursuivant des objectifs communs : instituts de PEROSH, INERIS, CEA, Universités, CNRS. L'Institut participe aux projets **CEN Mandat 461** (2013-2018) qui visent à aboutir à des normes européennes sur le thème général de la caractérisation des nanomatériaux et de la mesure des expositions. Il est également présent dans le projet européen **NANoREG** (2013-2016) dont l'un des objectifs est de développer des méthodes de référence pour identifier, caractériser les nanomatériaux manufacturés et l'exposition à ces agents chimiques au regard des exigences réglementaires. Enfin, au niveau national, l'INRS contribue à la caractérisation des expositions dans le cadre du dispositif de surveillance des travailleurs exposés aux nanomatériaux, mis en place par l'InVS.

### Travaux de l'INRS sur les particules ultra-fines produites de manière non intentionnelle

En hygiène industrielle, l'exposition des travailleurs aux particules ultra-fines (PUF) générées par un procédé industriel est connue depuis longtemps : fumées de soudage, projection thermique de métaux, émissions de moteur diesel, polissage des métaux... Les circonstances d'exposition des travailleurs aux PUF sont beaucoup plus étendues que pour les nanomatériaux manufacturés. Elles font l'objet de mesures de prévention en rapport avec les risques, mais ces risques ne sont pas sans poser des questions. Alors que certains de ces procédés génèrent de très grandes quantités de PUF hautement toxiques, très peu ont fait l'objet à ce jour d'une évaluation adaptée à la fraction nanométrique de l'aérosol à laquelle sont exposés les travailleurs.

Il est donc important de ne pas confiner les travaux aux seuls nanomatériaux manufacturés [1]. L'INRS conduit des études spécifiques en vue de mieux corrélérer les effets sanitaires et l'exposition aux PUF et de définir les mesures de prévention appropriées. Ces études portent notamment sur le développement des méthodes de caractérisation et de mesure des aérosols de PUF, sur l'amélioration des techniques de décolmatage des filtres utilisés pour la filtration des fumées de métallisation, ou l'étude de solutions autres que les médias fibreux pour la séparation des PUF métalliques. Enfin, l'INRS contribue par son expertise à la construction d'une matrice emplois-expositions aux PUF (programme MatPUF piloté par l'ISPED).

## NANOMATÉRIAUX : EXISTE-IL DES ÉQUIPEMENTS DE PROTECTION EFFICACES ?



Rechercher un moyen de prévention efficace vis-à-vis des nanomatériaux s'avère délicat, d'abord parce qu'il n'existe généralement pas de valeur seuil à atteindre pour s'assurer d'une protection adéquate, mais également en raison des niveaux de protection particulièrement élevés qui pourraient être requis pour les nanomatériaux présentant un risque sanitaire avéré. Il est toutefois primordial de contrôler la performance des équipements utilisés en s'appuyant sur l'état de l'art et les connaissances aujourd'hui disponibles. Comme pour tous les polluants particuliers, les moyens de prévention reposent sur les techniques de ventilation et d'épuration de l'air. L'épuration de l'air intervient soit au niveau des dispositifs d'extraction d'air soit au niveau des appareils de protection respiratoire.

Dans ce contexte, les études menées ont pour objectif :

- de mettre en évidence une éventuelle particularité des nanomatériaux vis-à-vis des moyens de prévention existants ;
- d'évaluer quantitativement l'efficacité de ces moyens de prévention par rapport aux nanomatériaux.

### Ventilation prévisionnelle<sup>14</sup>

Dans les atmosphères des lieux de travail, le transport des nanoaérosols demeure très largement dominé par les écoulements d'air. Ces aérosols présentent cependant certaines spécificités qui doivent être prises en compte, comme notamment :

- un taux de dépôt très nettement accru, d'où une contamination prévisible des surfaces, en premier lieu à l'intérieur des équipements ;
- une évolution rapide de leur granulométrie par agglomération.

Cette propriété d'agglomération concerne aussi bien l'auto-agglomération des particules nanométriques que leur agglomération sur des particules de plus grande taille, telles que celles de l'aérosol atmosphérique naturel, ou celles provenant d'un autre procédé mis en œuvre dans le voisinage.

Depuis 2009, en partenariat avec le laboratoire LEMTA, l'INRS étudie l'impact de ces particularités sur le comportement des nanoaérosols (transport, dépôt, agglomération). L'objectif est de développer et valider des modèles [33] qui simulent l'évolution au cours du temps des caractéristiques d'un nanoaérosol depuis son émission jusqu'à son inhalation. La connaissance de cette évolution est en effet primordiale si on souhaite déterminer l'exposition des personnes et dimensionner les dispositifs d'assainissement.



Opérations de synthèse et de collecte de nanotubes de carbone sous une sorbonne.



Ces travaux doivent se poursuivre jusqu'à la mise au point d'une méthode de simulation numérique (ventilation prévisionnelle) permettant de prédire le transport d'un nanoaérosol dans les atmosphères de travail.

### Dispositifs de protection collective

Des enceintes ventilées telles que les sorbonnes de laboratoire ou les postes de sécurité cytotoxique (PSC) sont largement employées dans les laboratoires pour manipuler des nanomatériaux. Ces dispositifs ne sont généralement pas dimensionnés spécifiquement à cette fin et certains sont commercialisés en visant le secteur des nanomatériaux sans que leur efficacité ait fait l'objet d'une évaluation indépendante.

L'INRS, en collaboration avec l'IRSN, a étudié l'efficacité de confinement d'un poste de sécurité PSC vis-à-vis de différents nanoaérosols et dans diverses conditions de fonctionnement [34]. Cette étude a permis de tester trois techniques utilisables pour évaluer le confinement : deux techniques de traçage, l'une basée sur un traceur nanoparticulaire fluorescent, l'autre sur un traceur gazeux et une technique de comptage direct en salle propre des nanoparticules s'échappant de l'enceinte. Les résultats montrent que le confinement du nanoaérosol est quantitativement voisin de celui d'un gaz, l'aérosol étant légèrement mieux confiné à cause des phénomènes de dépôt sur les parois et d'agglomération. Ils font toutefois ressortir l'extrême sensibilité du confinement aux perturbations aérauliques (courants d'air, défauts d'installation ou de manipulation) et l'importance cruciale de la source de pollution (position, intensité...). Par ailleurs, il n'est pas certain que les confinements obtenus soient compatibles avec des valeurs limites d'exposition très faibles qui pourraient s'appliquer à certains nanomatériaux.

D'un point de vue prévention, ces études confirment que les règles de bonnes pratiques, définies de manière générale pour l'utilisation des sorbonnes ou d'autres types d'enceintes ventilées<sup>15</sup>, doivent être respectées le plus rigoureusement possible lorsqu'il s'agit de se protéger d'un nanoaérosol.



Essai de confinement d'une sorbonne en salle propre.



Concernant les dispositifs de protection collective, il est nécessaire de conduire des travaux complémentaires. L'INRS étudiera comparativement l'efficacité de différents dispositifs aérauliques (sorbonne de laboratoire classique, PSM/PSC de type II<sup>16</sup>) vis-à-vis d'un nanoaérosol, ainsi que leur adéquation avec leur environnement d'utilisation et surtout avec le procédé qu'ils doivent sécuriser.

- Au final, l'objectif poursuivi est de proposer un essai de confinement pertinent vis-à-vis de ces polluants qui servirait de base à la définition d'un test normalisé. À partir des résultats de cet essai normalisé et d'une analyse de poste, il pourrait alors être possible d'encadrer le choix d'une enceinte ventilée parmi différents dispositifs sur le marché.

En relation avec cet objectif, l'INRS est impliqué dans les travaux de normalisation des sorbonnes de laboratoire et participera au volet du projet européen NANoREG sur l'efficacité des mesures de gestion de risques.

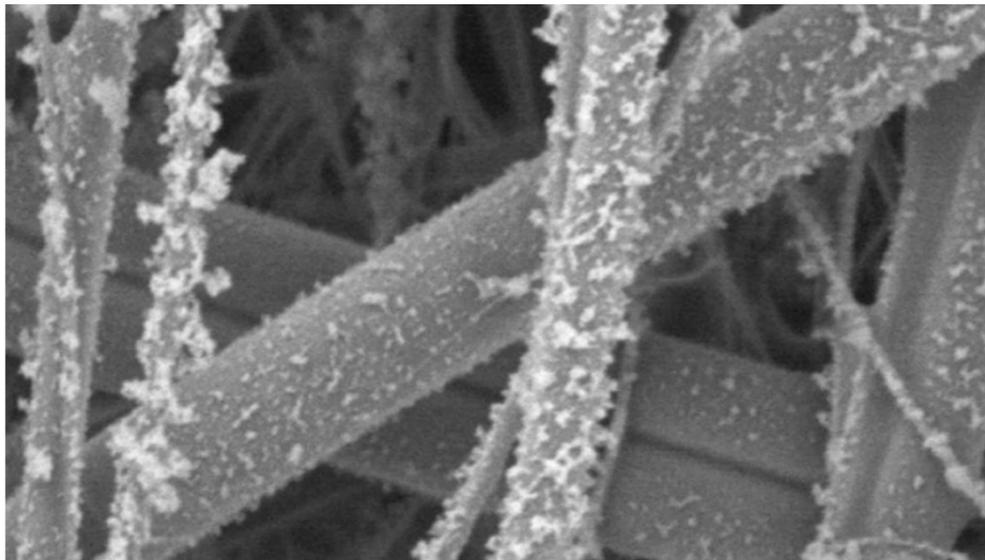
<sup>14</sup>Le principe de la ventilation prévisionnelle consiste à utiliser un outil informatique pour tester l'efficacité de la ventilation locale ou générale, avec la possibilité d'exploiter les résultats lors de la conception des installations.

<sup>15</sup>"Sorbonnes : guide pratique de ventilation", Ed. INRS ED 795, 2009.

<sup>16</sup>La particularité des PSM de type II réside dans la ventilation de leur volume de travail. Il en existe depuis peu qui sont spécifiquement conçus pour les nanomatériaux.

### Filtration des nanoparticules

Les moyens de protection vis-à-vis des aérosols recourent le plus souvent à des filtres, c'est le cas dans les circuits de ventilation générale, les enceintes ventilées, les dispositifs de captage à la source, pour filtrer l'air avant le rejet vers l'extérieur, ou dans les appareils de protection respiratoire, pour épurer l'air ambiant avant inhalation. Depuis 2005, l'INRS travaille sur la mesure des performances de filtration des nanoparticules, en collaboration avec le laboratoire LRPG. Il a ainsi été montré que les filtres à fibres constituent une barrière efficace vis-à-vis des particules de taille supérieure à 1 nm, taille en dessous de laquelle les limites de détection sont atteintes [6, 35]. Le rebond thermique<sup>17</sup>, qui pouvait être à l'origine d'une baisse d'efficacité des filtres, ne devrait survenir qu'en dessous de ce seuil. Dans le cas particulier des filtres chargés électriquement, un accroissement spectaculaire de l'efficacité de filtration a été observé.



Nanoparticules de carbone récoltées sur un filtre HEPA.



À l'avenir, il semble utile d'étudier l'influence de la morphologie des nanoparticules sur l'efficacité de filtration.

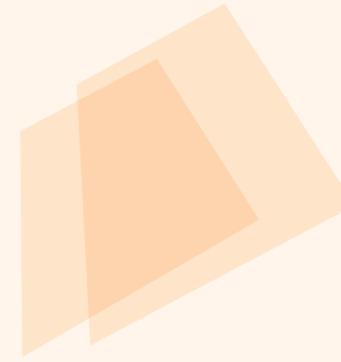
- Des chercheurs américains ont en effet démontré que les filtres ont une efficacité d'autant plus importante que les particules présentent une morphologie longiligne (nanofibre, nanotube). Par ailleurs, plus la surface spécifique des particules est élevée, plus le pouvoir colmatant de la couche de particules retenue sur le filtre augmente.
- Le colmatage du filtre constitue un autre axe d'étude car il peut conduire à une dégradation de la ventilation mise en place.

### Appareils de protection respiratoire (APR)

La pénétration des nanoparticules à l'intérieur de l'APR filtrant peut suivre deux voies : la pénétration au travers du média filtrant et celle via les fuites, notamment à l'interface tête/pièce faciale. La pénétration des nanoparticules aux travers des fuites a été très peu étudiée. Il a été démontré à l'INRS que des conséquences importantes sont à prévoir en cas de fuite et que l'incidence d'une fuite est d'autant plus importante que le filtre équipant la pièce faciale présentait initialement une efficacité de filtration importante [34]. Des études sont donc menées pour mesurer les performances de filtration des APR vis-à-vis des nanomatériaux, aussi bien du point de vue filtration qu'étanchéité. Les travaux ont d'abord porté sur deux types de masques couramment utilisés (demi-masques filtrants). Ils étaient réalisés en collaboration avec le LRGP et l'IRSN sur un banc d'essai se rapprochant au mieux des conditions réelles d'utilisation par la mise en œuvre d'une tête factice reliée à une machine à respirer [14, 36]. Les résultats montrent que pour ce type d'APR le facteur de protection varie très peu avec la taille des particules. Aucune dégradation de la protection respiratoire n'a été observée. Ces travaux ont permis de mettre au point une méthodologie de détermination des facteurs de protection vis-à-vis des nanoparticules mais de nombreux autres aspects restent à explorer.

Un document pour aider au choix de l'APR le mieux adapté dans des situations d'exposition aux nanomatériaux a été publié par l'INRS (ED 138). Dans l'état actuel des connaissances, les préconisations sont fortement liées au cas considéré (nature des nanomatériaux, concentration émise lors du procédé ou de l'opération, durée) et ne peuvent s'appuyer que sur la normalisation existante.

<sup>17</sup>Théorie selon laquelle l'efficacité de filtration pourrait décroître en dessous d'un certain diamètre des particules, du fait d'une vitesse excessive de ces particules.



Les performances des appareils de protection respiratoire (ici un appareil à adduction d'air) sont testées vis-à-vis des particules. Le masque est positionné sur une tête normalisée, placée dans une enceinte. Une machine à respirer est utilisée afin de simuler la respiration humaine. L'aérosol est généré dans cette enceinte, et les concentrations à l'extérieur et à l'intérieur du masque sont suivies en fonction de la taille des particules.



Les travaux consacrés aux appareils de protection respiratoire doivent se poursuivre.

- Seront notamment étudiées par l'INRS les performances des appareils présentant un facteur de protection élevé (appareils filtrants de type masque complet à ventilation libre ou assistée et appareils isolants), et l'influence de la morphologie des particules (agrégats, nanotubes...) sur le facteur de protection.
- Les éléments obtenus pourront conduire à une éventuelle modification des protocoles normalisés pour tester les APR dans le cas d'une utilisation spécifique de nanomatériaux.

## NANOMATÉRIAUX : QUELLE GESTION DES RISQUES ?

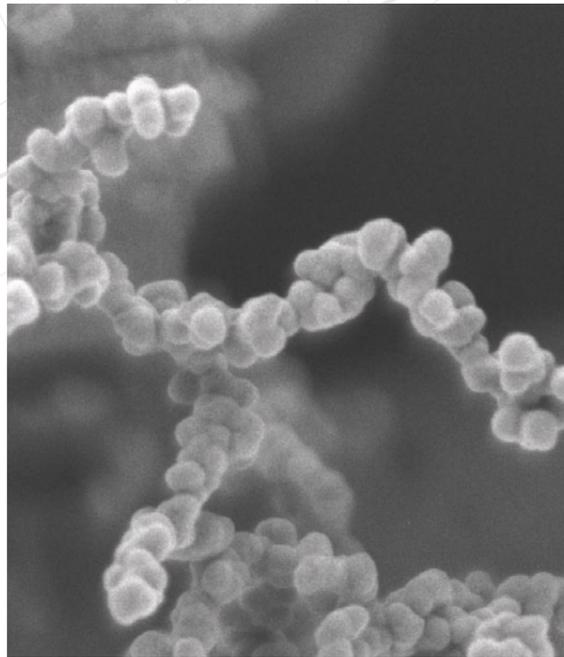


→ **S'il persiste encore beaucoup d'incertitudes, les données expérimentales sont néanmoins suffisantes pour considérer que le comportement toxicologique et la réactivité des nanomatériaux représentent un danger potentiel pour la santé.** Comme pour les particules microniques, les paramètres de biopersistance<sup>18</sup> (en particulier du fait d'une faible solubilité) ou de forme (nano-objets de forme allongée) pourraient augmenter significativement la toxicité pulmonaire après inhalation. Une étude de l'INRS à lecture sociologique sur la construction et la gestion des risques liés aux nanoparticules dans le secteur industriel et les laboratoires de recherche, réalisée en collaboration avec le laboratoire PACTE, a montré que la perception des risques dans ce domaine est particulièrement confuse. La prévention nécessite en général que le risque soit parfaitement compris et bien mesuré [8]. Or, les connaissances incomplètes et la tendance qui consiste à amalgamer risques liés aux nanotechnologies et risques liés aux nanomatériaux peuvent inciter au déni ou, à l'inverse, conduire à des mesures excessives.

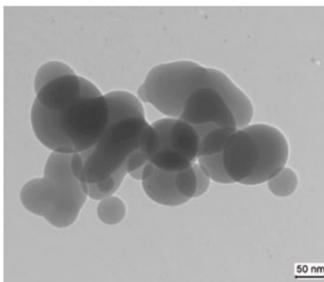
Pour les nanomatériaux comme pour tout agent chimique, il est important de rappeler qu'une gestion responsable des risques au poste de travail repose d'abord sur une identification des situations de travail où les salariés sont potentiellement exposés et sur une évaluation des risques rigoureuse.

L'étape d'identification peut s'avérer délicate : l'enquête de l'INRS sur l'utilisation industrielle des nano-objets a en effet mis en évidence que les données transmises aux utilisateurs, notamment dans les fiches de données de sécurité et les fiches techniques, sont généralement incomplètes, voire absentes, et bien souvent les opérateurs manipulent des nanomatériaux sans même le savoir. Ce défaut d'information constitue un frein à la prévention : il importe donc de faire évoluer le contenu des fiches de données de sécurité et de poursuivre les investigations visant à mieux connaître les secteurs d'activité impliqués et les populations exposées. L'INRS publiera prochainement des fiches d'aide au repérage et à la prise en compte du risque "nano" en entreprise.

Les données toxicologiques sur les nanomatériaux s'avèrent encore insuffisantes pour établir des relations dose-effet, limitant ainsi la définition de valeurs limites d'exposition



Images de particules nanostructurées obtenues par microscopie électronique.



professionnelle. Les valeurs limites d'exposition définies pour les poussières réputées sans effet spécifique<sup>19</sup>, parfois qualifiées d'inertes, ne sont pas applicables aux nanomatériaux qui présentent une toxicité spécifique. Certains organismes homologues de l'INRS tels que le NIOSH ou l'IFA proposent d'ores et déjà des valeurs seuils indicatives pour les nanomatériaux. Ces valeurs provisoires reposent sur des données toxicologiques incomplètes ou sur une extrapolation à partir de valeurs fixées pour des particules mieux connues. Ces organismes précisent que le respect de ces valeurs ne saurait constituer une garantie de ne pas développer une pathologie mais qu'elles sont une aide à la prise de décision. Attendre des données toxicologiques objectives pour fixer des valeurs limites risque de prendre beaucoup de temps : cette démarche va dans le sens d'une meilleure protection des salariés mais elle reste délicate à mettre en œuvre en l'absence d'une stratégie harmonisée et d'outils de mesurage complètement validés et faciles à utiliser par les entreprises.



Pictogramme proposé par l'INRS pour indiquer le risque d'exposition aux nanomatériaux.

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

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

Sans attendre que des connaissances complètes soient disponibles, il importe donc de développer une approche pragmatique en s'appuyant sur les paramètres disponibles qui peuvent influencer le niveau de risque des salariés, et ce, tout au long du cycle de vie des produits.

→ **Au travers de ses actions d'information, assistance et formation, l'INRS préconise pour les nanomatériaux la mise en place de mesures de prévention "au cas par cas" adaptées au produit et au scénario d'exposition, visant à éviter l'exposition, ou tout au moins à la réduire au niveau le plus bas possible.**

Ces préconisations s'appuient sur les principes généraux de prévention définis dans le Code du travail (article L. 4121-2) et sont globalement similaires à celles qui sont recommandées pour toute activité exposant à des agents chimiques dangereux, à savoir essentiellement :

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

→ **Les études ont montré que les moyens conventionnels pour se protéger des aérosols et le respect des bonnes pratiques de travail** (en particulier un dimensionnement adéquat et le maintien en bon état de fonctionnement des équipements) peuvent permettre de réduire l'exposition aux nanomatériaux de manière significative.

→ **De la même façon, l'application des procédures destinées à prévenir les risques d'explosion pour les nuages de poussières classiques** devraient réduire les risques d'explosion pour les nanomatériaux.

<sup>18</sup>Biopersistance : caractéristique se rapportant à la durée de séjour ou de rétention d'une particule ou d'une fibre dans un tissu ou un organe. La biopersistance est une notion qui dépend de plusieurs paramètres : solubilité dans le milieu biologique, potentiel d'épuration, dimension et composition des particules ou des fibres...

<sup>19</sup>Poussières de solubilité négligeable, qui n'induisent aucune toxicité systémique sérieuse et n'ont pour seul effet, à dose suffisante, que celui de surcharge pulmonaire. En France, ces valeurs, à savoir 10 mg/m<sup>3</sup> (fraction inhalable) et 5 mg/m<sup>3</sup> (fraction alvéolaire), ont été adoptées en 1984 (art. R. 4222-10 du Code du travail), elles correspondent à des empoussètements considérés maintenant comme excessifs par les professionnels en hygiène et sécurité du travail.

→ L'INRS propose et diffuse divers produits d'information consacrés aux nanomatériaux afin d'accompagner les entreprises et les laboratoires dans leur démarche de prévention (voir page 27), ou encore des préconisations en termes de surveillance médicale [9]. Ces outils sont élaborés à partir de l'état de l'art, basé sur les travaux de recherche menés au sein de l'Institut ou publiés par d'autres organismes français ou étrangers. Ils sont disponibles sur le site Internet de l'INRS et adaptés à un large public (de l'opérateur au préventeur spécialiste des risques chimiques) et sont, pour certains, rédigés en étroite collaboration avec des partenaires nationaux tels que les CARSAT/CRAM ou le CNRS.



→ En complément, l'INRS participe régulièrement à des journées de sensibilisation et d'information (organisées par exemple par des services de santé au travail régionaux ou dans le cadre de salons dédiés à la prévention) et propose depuis 2009 des formations de trois jours à destination de publics variés : chercheurs, ingénieurs, préventeurs ou médecins d'entreprise concernés par une activité faisant usage de nanomatériaux. Fin 2013, près de 140 stagiaires auront suivi cette formation.

- Ces préconisations sont amenées à évoluer régulièrement au fur et à mesure de la publication d'informations stabilisées sur les dangers des nanomatériaux et sur les niveaux d'exposition. De nouveaux produits d'information seront mis à la disposition des professionnels de la prévention, des services de santé au travail, des salariés et des chefs d'entreprise...
- L'approche de prévention recommandée par l'INRS sera formalisée dans un guide d'intervention en entreprise destiné aux préventeurs et un guide pour le traitement des déchets.
- D'autres éléments en cours de réflexion pour la gestion des risques pourront être transposés en outils à destination des entreprises, notamment les petites structures : lignes de conduite pour la rédaction des fiches de données de sécurité, développement d'une approche permettant de classer les nanomatériaux sur la base de leurs propriétés physico-chimiques et des dangers potentiels qui en découlent, prise en compte du risque en amont des processus de conception des procédés (nouveaux modes de fabrication visant à réduire la toxicité des nanomatériaux produits, à mieux contrôler l'évolution des matériaux tout au long de leur cycle de vie, à limiter l'exposition...).

## Produits d'information INRS (disponibles sur [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr))

- Nanomatériaux. Filtration de l'air et protection des salariés, ED 138 (2011).
- Les nanomatériaux. Définitions, risques toxicologiques, caractérisation de l'exposition professionnelle et mesures de prévention, ED 6050 (2012).
- Nanomatériaux. Prévention des risques dans les laboratoires, ED 6115 (2012).
- Les nanomatériaux. Risques pour la santé et mesures de prévention, ED 6064 (2012).
- Dioxyde de titane - Fiche toxicologique n° 291 (2013).
- Aide au repérage et à la prise en compte du risque nano en entreprises, à paraître en 2013.
- Nanomatériaux. Assainissement de l'air des locaux de travail - Fiche pratique, à paraître en 2014.
- Dioxyde de titane - Guide technique, à paraître en 2014.

## Traçabilité des expositions et surveillance médicale des salariés

L'INRS reçoit de nombreuses sollicitations en provenance des services de santé au travail. Les travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux doivent-ils faire l'objet d'une surveillance médicale spécifique ? Compte tenu des lacunes quant aux effets sur la santé, il n'existe pas à ce jour de consensus sur le contenu et les modalités du suivi médical [9]. Le dosage dans les milieux biologiques (sang, urines, air expiré) de marqueurs de l'inflammation ou de protéines pro-inflammatoires constitue une voie de recherche à un stade qui ne permet pas à ce jour de le proposer en routine. Le suivi médical doit donc être adapté au cas par cas avec pour objectifs principaux l'aptitude au poste de travail et l'information des salariés sur les risques et les moyens de protection. La consignation et la traçabilité de l'ensemble des informations recueillies concernant les événements de santé, les résultats d'examens complémentaires et les expositions sont fondamentales. Ces informations devraient être conservées pour permettre une exploitation ultérieure, notamment dans le cadre d'investigations épidémiologiques.



Pesée d'un échantillon de nanopoudre en condition sécurisée, sous enceinte ventilée spécifique.

## Contribution de l'INRS à des travaux d'expertise

- L'INRS apporte son expertise sur les nanomatériaux dans plusieurs comités d'experts ou groupes de travail spécialisés auprès des instances nationales ou internationales :
- Le groupe Experts "Nanotechnologies-Nanomatériaux" piloté par l'INRS, qui rassemble une douzaine d'agents de CARSAT/CRAM et de la CNAMTS, a pour principal objectif d'élaborer et de formaliser une stratégie d'actions cohérente au niveau du Réseau "Prévention". Les réflexions dans ce groupe ont conduit à désigner un "référént nanomatériaux" par CARSAT/CRAM chargés de mettre en œuvre les actions de terrain. L'INRS apporte également son appui technique et scientifique aux CTN.
  - En normalisation, l'INRS participe aux travaux de la commission AFNOR X 457 "Nanotechnologies-Nanomatériaux" et suit les actions réalisées au sein des commissions ISO TC 229 et CEN TC 352. Il est également présent à la commission CEN/TC137 "Atmosphère des lieux de travail" et a contribué à la rédaction du premier document normatif sur l'exposition aux nanomatériaux (FD ISO/Tr 27628, 2007).
  - Des spécialistes de l'INRS participent régulièrement aux expertises et groupes de travail de l'ANSES sur les nanomatériaux. Deux experts sont présents dans le groupe de travail pérenne "Nanomatériaux et santé".
  - L'INRS est présent dans les groupes "Évaluation des risques" et "Mesure et limitation des expositions" du programme OCDE sur les nanomatériaux manufacturés, et dans le comité "Santé des travailleurs exposés aux nanomatériaux" du CIST.
  - L'INRS a contribué à plusieurs rapports sur les nanomatériaux dans le cadre du Centre thématique de Santé et Sécurité au travail de l'Agence européenne de Bilbao.
  - L'INRS participe à un groupe d'experts de l'Observatoire des Micro et Nano-Technologies (OMNT).

## LISTE DE PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES



- [1] **Hervé-Bazin B.**  
"De la nécessité de faire un point sur les dangers des particules ultra-fines", *Hygiène et sécurité du travail*, PR 15-197-04, 2004.
- [2] **Witschger O., Fabriès J.-F.**  
"Particules ultra-fines et santé au travail.  
1. Caractéristiques et effets potentiels sur la santé", *Hygiène et sécurité du travail*, ND 2227, 2005.
- [3] **Witschger O., Fabriès J.-F.**  
"Particules ultra-fines et santé au travail.  
2. Sources et caractérisation de l'exposition", *Hygiène et sécurité du travail*, ND 2228, 2005.
- [4] "Les nanoparticules, un enjeu majeur pour la santé au travail ?" Sous la direction de **B. Hervé-Bazin**, *Avis d'experts INRS et EDP Sciences*, 2007.
- [5] **Honnert B., Vincent R.**  
"Production et utilisation industrielle des particules nanostructurées", *Hygiène et sécurité du travail*, ND 2277, 2007.
- [6] **Thomas D., Mouret G., Callé-Chazelet S., Bémer D.**  
"Filtration des nanoparticules : un problème de taille ?", *Hygiène et sécurité du travail*, ND 2288, 2008.
- [7] **Ricaud M., Lafon D., Roos F.**  
"Les nanotubes de carbone : quels risques, quelle prévention ?", *Hygiène et sécurité du travail*, ND 2286, 2008.
- [8] **Drais E.**  
"La prévention à l'épreuve de l'incertitude. L'exemple de la précaution à l'égard des nanoparticules", *Hygiène et sécurité du travail*, 2009, 216, PR 40.
- [9] **Malard S., Radaucanu A.**  
"Surveillance médicale des travailleurs exposés à des nano-matériaux. Les enseignements du congrès de Keystone", *Document pour médecin du travail*, 2010, 124, TP 11.
- [10] **Binet S., Drais E., Chazelet S., Radaucanu A., Reynier M., Ricaud M., Witschger O.**  
"Risques liés aux nanoparticules et aux nanomatériaux", *Compte rendu de la conférence Nano2011 et perspectives*, *Hygiène et sécurité du travail*, 2011, 224-16.
- [11] **Honnert B., Grzebyk M.**  
"Enquête sur l'utilisation industrielle des nano-objets - Difficulté d'identification par les établissements", *Hygiène et sécurité du travail*, ND 2340, 2011.
- [12] **Honnert B., Mater G.**  
"Utilisation du dioxyde de titane nanométrique - Cas particulier du BTP", *Hygiène et sécurité du travail*, ND 2367, 2012.
- [13] **Witschger O., Le Bihan O., Reynier M., Durand C., Marchetto A., Zimmermann E., Charpentier D.**  
"Préconisations en matière de caractérisation des potentiels d'émission et d'exposition professionnelle aux aérosols lors d'opérations mettant en œuvre des nanomatériaux", *Hygiène et sécurité du travail*, ND 2355, 2012.
- [14] **Chazelet S., Denet J., Brochet C., Thomas D., Michielsen N.**  
Note technique "Évaluation de l'efficacité de masques filtrants lors d'une exposition aux nanoparticules", *Hygiène et sécurité du travail*, 2013 (231).
- [15] **Ban M., Langonne I., Huguet M., Goutet M.**  
"Effect of submicron and nano-iron oxide on pulmonary immunity in mice", *Toxicology letters*, 2012, 210, 267-275.
- [16] **Guichard Y., Schmidt J., Darne C., Gate L., Goutet M., Rousset D., Rastoix O., Wrobel R., Remy A., Fierro V., Binet S.**  
"Cytotoxicity and genotoxicity of nano- and micro-sized titanium dioxide and iron oxides in Syrian hamster embryo cells", *Annals of Occupational Hygiene*, 2012, 56 (5), 631-644.
- [17] **Guichard Y. et al.**  
"In vitro genotoxicity of different types of manufactured silica nanoparticles" (en préparation).

- [18] **Gaté L. et al.**  
"Pulmonary toxicity of iron oxide nano- and sub-micrometric particles following intratracheal instillation in Sprague Dawley rats" (en préparation).
- [19] **Gaté L. et al.**  
"Genotoxicity of synthetic amorphous silica nanoparticles in rats following short term exposure." Part 2 : "Intratracheal instillation and intravenous injection" (en préparation).
- [20] **Darne C. et al.**  
"Genotoxic effects of single and multiple walled carbon nanotubes in V79 cells" (en préparation).
- [21] **Chalansonnet M., Carabin N., Merlen L., Boucard S., Antoine G., Melczer M., Devoy J., Rousset D., Rémy A., Gagnaire F.**  
"No evidence of translocation of nano-alumina to the brain via the olfactory route after intranasal instillation" (en préparation).
- [22] **Witschger O.**  
"Les nanoparticules : quelles possibilités métrologiques pour caractériser l'exposition", *Spectra Analyse*, 2008, 264, 17-30.
- [23] **Witschger O.**  
"Métrologie et exposition professionnelle aux aérosols de nanoparticules (nanoaérosols)." Dans : "Les Nanosciences. 4. Nanotoxicologie et nanoéthique.", Belin (ouvrage coordonné par Houdy P., Lahmani M., Marano F.), 2010, 194-229.
- [24] **Witschger O.**  
"Caractérisation et métrologie dans le contexte de l'exposition aux aérosols de nanoparticules, exposition professionnelle et prévention des risques." Dans : "Risques liés aux nanoparticules manufacturées, voies de protection et de prévention." *Communication à l'Académie des Technologies*, Édition Le Manuscrit, Paris, 2012.
- [25] **Bau S., Witschger O., Gensdarmes F., Thomas D., Borra J.-P.**  
"Electrical properties of airborne nanoparticles produced by a commercial spark-discharge generator", *Journal of Nanoparticle Research*, 2010, 12 (6), 1989-1995.
- [26] **Jacoby J., Bau S., Witschger O.**  
"CAIMAN: a versatile facility to produce aerosols of nanoparticles", *Journal of Physics*, Conference Series 2011, 304, 012014.
- [27] **Bau S., Jacoby J., Witschger O.**  
"Real-time measurement of mean particle size and number concentration of nanoaerosols in the range 20-450 nm with the Diffusion Size Classifier (meDiSC)", *Journal of Environmental Monitoring*, 2012, 14, 1014-1023.
- [28] **Bau S., Witschger O., Gensdarmes F., Thomas D.**  
"Evaluating three direct-reading instruments based on diffusion charging to measure surface area concentrations in polydisperse nanoaerosols in molecular and transition regimes", *Journal of Nanoparticle Research*, 2012, 14, 1217-1233.
- [29] **Bau S., Witschger O.**  
"A modular tool for analyzing cascade impactors data to improve exposure assessment to airborne nanomaterials", *Journal of Physics*, Conference Series 2013, 429, 012002.
- [30] **Clerc F., Njiki-Menga G.H., Witschger O.**  
"Exploratory study on the statistical method to analyse time-resolved data obtained during nanomaterials exposure measurement", *Journal of Physics*, Conference Series 2013, 429, 012003.
- [31] **Bau S., Witschger O., Gensdarmes F., Rastoix O., Thomas D.**  
"A TEM-based method as an alternative to the BET method for measuring off-line the specific surface-area of nanoaerosols", *Powder Technology*, 2010, 200, 190-201.
- [32] **Boutou-Kempf O., Marchand J.-L., Radaucanu A., Witschger O., Imbernon E., the group Health Risks of Nanotechnologies**  
"Development of a French Epidemiological Surveillance System of Workers Producing or Handling Engineered Nanomaterials in the Workplace", *Journal of Occupational & Environmental Medicine*, 2011, 53, S103-S107.
- [33] **Guichard R., Tanière A., Belut E., Rimbert N.**  
"Modélisation de la coagulation des nanoparticules : vers une confrontation expérimentale", *Congrès Français sur les Aérosols - CFA2012*, janvier 2012.
- [34] **Césard V., Belut E., Prevost C.**  
"Évaluation du transfert de nanoparticules au travers d'une barrière de confinement dynamique", *Congrès Français sur les Aérosols - CFA2012*, janvier 2012.
- [35] **Mouret G., Thomas D., Chazelet S., Appert-Collin J.-C., Bémer D.**  
"Penetration of nanoparticles through fibrous filters perforated with defined pinholes", *Journal of Aerosol Science*, 2009, 40, 762-775.
- [36] **Brochet C., Michielsen N., Chazelet S., Thomas D.**  
"Measurement of protection factor of Respiratory Protective Devices towards nanoparticles", *Annals of Occupational Hygiene*, 2012, 56 (5), 595-605.

## TABLE DES ABRÉVIATIONS



### [AISS]

Association internationale de la sécurité sociale

### [ANSES]

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

### [BTP]

Bâtiment et travaux publics

### [CARSAT/CRAM]

Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail / Caisse régionale d'assurance maladie

### [CEA]

Commissariat à l'énergie atomique

### [CIST]

Commission internationale de santé au travail

### [CNRS]

Centre national de la recherche scientifique

### [CTN]

Comités techniques nationaux

### [HPA]

Health Protection Agency, Royaume-Uni

### [IFA]

Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Allemagne

### [INERIS]

Institut national de l'environnement industriel et des risques

### [InVS]

Institut national de veille sanitaire

### [IRSN]

Institut de recherche en sécurité nucléaire

### [ISO]

Organisation internationale de normalisation

### [ISPED]

Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement, Université de Bordeaux

### [LEMTA]

Laboratoire d'énergétique et de mécanique théorique et appliquée, Université de Lorraine & CNRS

### [LRGP]

Laboratoire réactions et génie des procédés, Université de Lorraine & CNRS

### [NIOSH]

National Institute for Occupational Safety and Health, États-Unis

### [NRCWE]

Nationale Forskningscenter Forarbejdsmilo, Danemark

### [OCDE]

Organisation de coopération et de développement économiques

### [PACTE]

Laboratoire politiques publiques, action politique, territoires, Université de Grenoble & CNRS

### [PEROSH]

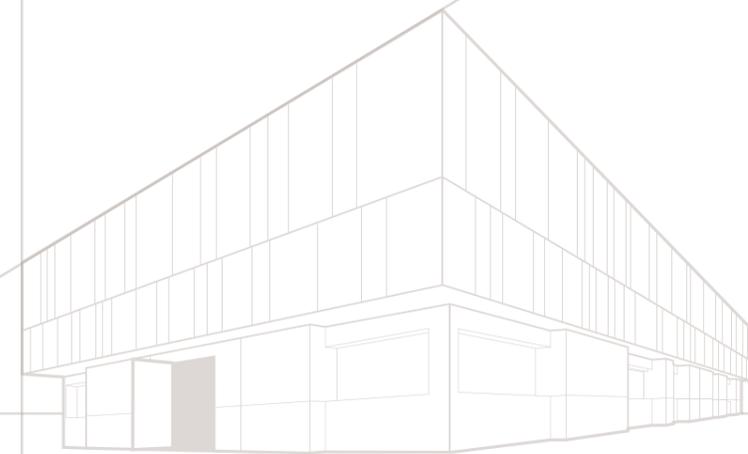
Partnership for European Research in Occupational Safety and Health ([www.perosh.eu](http://www.perosh.eu))

### [PME]

Petite et moyenne entreprise

### [R&D]

Recherche et développement



Ouvrage collectif de l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles coordonné par Martine REYNIER (Direction scientifique de l'INRS)

Photos : Jean-Pierre DALENS / INRS, Gaël KERBAOL / INRS, Département Métrologie des polluants de l'INRS  
Septembre 2013





**Siège social**

65, boulevard Richard Lenoir, 75011 Paris  
Tél. : 01 40 44 30 00 - Fax : 01 40 44 30 99

**Centre de Lorraine**

Rue du Morvan - 54519 Vandœuvre-lès-Nancy cedex  
Tél. : 03 83 50 20 00 - Fax : 03 83 50 20 97

**www.inrs.fr**  
e-mail : [info@inrs.fr](mailto:info@inrs.fr)

**NOTRE MÉTIER, RENDRE LE VÔTRE PLUS SÛR**