



Dossier de presse

Evaluation des risques liés aux nanomatériaux, enjeux et mise à jour des connaissances

15 mai 2014



Sommaire

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail s'est autosaisie pour mettre à jour les connaissances et les enjeux relatifs à l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux pour la santé humaine et l'environnement

- 1. Que sont les nanomatériaux manufacturés ?**
- 2. Evaluation des risques liés aux nanomatériaux un enjeu international**
- 3. Programme national de recherche « environnement - santé - travail »**
- 4. Toxicité et écotoxicité des nanotubes de carbone : état des connaissances**
- 5. Développement d'un outil de gestion graduée des risques spécifique au cas des nanomatériaux**
- 6. Nanogenotox**
- 7. Déclaration des substances à l'état nanoparticulaire « R-Nano »**



Communiqué de presse

Pointant la toxicité de certains nanomatériaux, l'Anses appelle à un encadrement réglementaire renforcé

Face à la diversité des nanomatériaux présents au quotidien et aux nombreux questionnements qui les entourent, l'Anses publie ce jour un état des lieux des connaissances sur les enjeux sanitaires et environnementaux des nanomatériaux manufacturés. Celui-ci permet de préciser les connaissances scientifiques et met en évidence des effets toxiques de certains nanomatériaux sur des organismes vivants et sur l'environnement. Il souligne aussi la complexité à appréhender les diverses situations d'exposition pour l'homme et l'environnement, ainsi que les limites des méthodologies existantes en matière d'évaluation des risques. Dans ce contexte, l'évaluation spécifique des risques liés aux nanomatériaux est rendue difficile. Au vu du temps qu'elle nécessiterait, l'Agence recommande de mettre en place sans attendre des outils pour mieux maîtriser les risques par un encadrement réglementaire renforcé au niveau européen.

Des nanomatériaux « anciens » existent depuis parfois près d'un siècle et certaines nanoparticules peuvent par ailleurs être produites naturellement. C'est cependant à la fin des années 1990 qu'apparaissent des développements technologiques permettant une forte diversification des applications industrielles. Désormais, les nanomatériaux entrent dans la composition de nombreux produits de la vie courante : cosmétiques, textiles, aliments, peintures, applications médicales, *etc.* Ce déploiement technologique s'accompagne de travaux relatifs à leur impact sanitaire éventuel, néanmoins de nombreuses questions subsistent quant à leurs effets sur la santé et l'environnement. Ces incertitudes conduisent à des interrogations sur le niveau de maîtrise de ces risques et sur l'encadrement réglementaire approprié.

Enjeux et mise à jour des connaissances

Dans ce contexte, les nanomatériaux constituent un enjeu prioritaire pour l'Anses qui a engagé de nombreux travaux d'expertise sur ce sujet. En parallèle, l'Agence a également coordonné l'action conjointe Nanogenotox dont l'objectif scientifique était de fournir à la Commission européenne et aux Etats membres une méthode rigoureuse et fiable de détection du potentiel génotoxique des nanomatériaux manufacturés.

En 2012, l'Anses a mis en place un groupe d'experts permanent dédié à l'actualisation des connaissances sur les enjeux sanitaires et environnementaux liés à l'exposition aux nanomatériaux, ainsi qu'un comité de dialogue « Nanomatériaux et santé » intégrant les parties prenantes intéressées.

Enfin, elle s'est autosaisie afin d'actualiser l'état des connaissances sur l'effet des nanomatériaux sur la santé et sur le contexte réglementaire et sociétal qui leur est associé au plan national et international. L'Agence publie ce jour le résultat de ce travail.

Cette synthèse des connaissances montre que malgré la progression des connaissances scientifiques, les incertitudes restent importantes quant aux effets des nanomatériaux sur la santé et l'environnement. Elle met en évidence des caractéristiques de danger très diverses ainsi qu'une grande complexité à appréhender les situations d'exposition pour l'homme et l'environnement, rendant difficile de mener des évaluations spécifiques des risques. Au vu du temps qu'elles nécessiteraient, l'Agence recommande de mettre en place sans attendre des outils pour mieux maîtriser les risques par un encadrement réglementaire renforcé au niveau européen.



Des effets de certains nanomatériaux sur des organismes vivants

S'appuyant sur une revue de l'ensemble des données et publications scientifiques disponibles au niveau international, le rapport fait l'inventaire d'effets identifiés sur des organismes vivants. Sur la base de tests *in vitro* et *in vivo* sur l'animal, il met en évidence, en premier lieu, la capacité des nanomatériaux à passer les barrières physiologiques et pointe également la toxicité de certains d'entre eux, sachant qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de données directement sur l'homme, en raison de l'absence d'études épidémiologiques.

Compte tenu de ces éléments et face à la complexité du sujet, l'Agence émet plusieurs recommandations visant à stimuler la recherche pour réduire les incertitudes encore très nombreuses sur un plan scientifique, mais aussi à se doter d'outils réglementaires et normatifs pour mieux protéger l'homme et l'environnement.

Les recommandations de l'Anses

En matière de recherche, l'Agence recommande la mise en œuvre de projets pluridisciplinaires permettant de développer les connaissances sur les caractéristiques des nanomatériaux et de leurs dangers, tout au long du cycle de vie des produits. Il s'agit notamment de favoriser le développement d'essais de sécurité pertinents pour évaluer les risques sanitaires des produits contenant des nanomatériaux destinés à être mis sur le marché.

De plus, l'Anses appelle, dès à présent, à un encadrement réglementaire renforcé des nanomatériaux manufacturés au niveau européen, afin de mieux caractériser chaque substance et ses usages, en prenant en compte l'ensemble du cycle de vie des produits.

Le faisceau de données disponibles sur la toxicité de certains nanomatériaux apparaît en effet à l'Anses scientifiquement suffisant pour envisager leur encadrement selon la réglementation européenne CLP (règlement de classification, étiquetage et emballage des substances et des mélanges) et REACH (substances chimiques). L'Anses a, dans ce cadre, récemment publié des recommandations visant à adapter le règlement REACH à la prise en compte des caractéristiques propres aux nanomatériaux¹.

Ce cadre réglementaire permettrait de renforcer la traçabilité des nanomatériaux destinés à être intégrés dans les produits de consommation, depuis leur production jusqu'à leur distribution, afin notamment de mieux caractériser les expositions des populations, et permettre de mieux cibler les évaluations de risque à réaliser. Ces évaluations de risques peuvent conduire dans le cadre de la réglementation REACH à des mesures de restriction d'usage voire d'interdiction.

¹ Avis de l'Anses relatif à la modification des annexes de REACH en vue de la prise en compte des nanomatériaux



1. Que sont les nanomatériaux manufacturés ?

Il n'existe pas une mais plusieurs définitions des nanomatériaux, mais il y a convergence pour considérer que les nanomatériaux² sont des matériaux dont la taille ou la structure comporte au moins une dimension comprise entre 1 et 100 nanomètres environ. Cette taille nanométrique, intermédiaire entre la taille des atomes et celle des matériaux massifs, leur confère des propriétés physiques, chimiques ou biologiques particulières, qui n'existent pas à taille plus grande.

En raison des nombreuses applications innovantes que laissent entrevoir ces propriétés physiques, chimiques ou biologiques, les nanomatériaux représentent un domaine de la recherche scientifique et technique en pleine expansion.

L'utilisation des nanomatériaux est en plein essor et, désormais, ils entrent dans la composition de nombreux produits de la vie courante disponibles sur le marché : cosmétiques, textiles, aliments, peintures, *etc.*

Les propriétés physicochimiques qui apparaissent à l'état nanoparticulaire amènent à se poser des questions quant aux risques physiques (incendie, explosion), sanitaires (surface importante, forte capacité à franchir les barrières physiologiques, interactions possibles avec des biomolécules, *etc.*), environnementaux (persistance dans l'environnement).

C'est pourquoi, la présence de nanomatériaux dans des produits de la vie courante soulève des questions, mais suscite également des controverses portant notamment sur l'état des connaissances disponibles, et, *in fine*, sur les risques associés à ces substances.

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

- en informatique et électronique : nano-argent comme agent antibactérien pour les claviers et les souris d'ordinateur ;
- en médecine : transport ciblé de substances actives (vectorisation), agents de contraste pour l'imagerie médicale, table d'opération antibactérienne ;
- les cosmétiques et produits d'hygiène : crèmes solaires à filtre anti-ultraviolet, dentifrice contenant des nanoparticules de dioxyde de silicium abrasives, sèche-cheveux ou sparadrap contenant du nano-argent comme agent antibactérien ;
- dans l'alimentation : les nanoparticules de dioxyde de silicium utilisées comme anti-mottant par exemple dans le sel de cuisine ;
- dans les bâtiments et travaux publics : peintures et lasures, vitres autonettoyantes ;
- dans les sports et loisirs : raquettes de tennis contenant des nanotubes de carbone pour la résistance mécanique, peluches contenant du nano-argent comme agent antibactérien ;
- dans le secteur de la sécurité et de la défense (Ministère du Développement durable 2013) (explosifs, revêtements spécifiques d'objets, *etc.*).

² Le rapport « Évaluation des risques liés aux nanomatériaux : enjeux et mise à jour des connaissances » propose, en annexe 2, un recensement des définitions de nanomatériaux utilisées à ce jour.



Domaines d'applications par type de nanomatériaux

Nanomatériaux	Domaines d'applications	Exemples de produits finis
Nano-oxydes	Matériaux composites structuraux – composants anti-UV – polissage mécano-chimique des substrats dans la microélectronique – applications photocatalytiques, BTP	Additifs alimentaires, peintures, cosmétiques, encres, pneumatiques
Matériaux nanométralliques	Secteurs antimicrobiens et/ou de la catalyse – couches conductrices des écrans, les capteurs ou encore les matériaux énergétiques	Pansements, films alimentaires, revêtements (réfrigérateur), plans de travail, vitres ou murs autonettoyants, vêtements, matériaux en contact de denrées alimentaires, emballages alimentaires ingérables
Noirs de carbone	Transports, BTP, imprimerie	Pneumatiques, encres, peintures
Matériaux nanoporeux	Aérogels pour isolation thermique dans les domaines de l'électronique, de l'optique et de la catalyse – domaine bio-médical pour des applications de type vectorisation ou encore implants	Membranes de filtration de l'eau, peintures, colles, fertilisants
Nanotubes de carbone	Nanocomposites conducteurs électriques – matériaux structuraux – nanoélectronique, biomédical	Raquettes de tennis, écrans souples, pare-chocs, phares, batteries, pneumatiques
Nanomatériaux massifs	Transports, BTP, équipements sportifs	Revêtements durs – composants structuraux pour l'industrie aéronautique, l'automobile, les conduites pour les industries pétrolières et gazières, le domaine sportif ou encore le secteur anticorrosion
Dendrimères	Domaine médical – domaine cosmétique	Administration de médicaments, détection rapide
<i>Quantum dots</i>	Applications optoélectroniques (écrans)	Cellules photovoltaïques, encres et peintures pour applications de type marquage anti-contrefaçon
Fullerènes	Secteurs du sport (nanocomposites) et des cosmétiques	Mascaras, crèmes de beauté, balles de golf
Nanofils	Électronique, opto-électronique, photo-voltaïque	Applications dans les couches conductrices des écrans ou encore les cellules solaires ainsi que les dispositifs électroniques



2. Evaluation des risques liés aux nanomatériaux : un enjeu international

Des enjeux en matière d'évaluation des risques

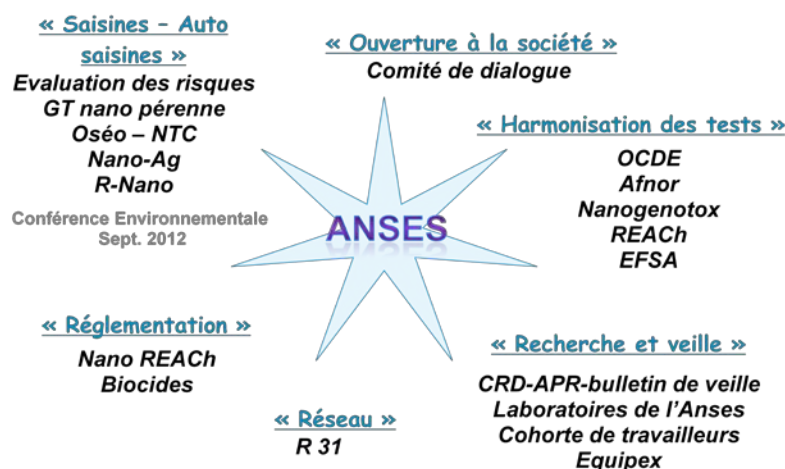
Par rapport aux substances chimiques, pour évaluer les nanomatériaux, il faut faire face à des éléments de complexité supplémentaires. En effet, aujourd'hui, il n'existe pas de consensus au niveau européen et international quant à une définition et à une terminologie communes des nanomatériaux. Il n'existe pas non plus de protocoles standards pour les tests de toxicologie et d'écotoxicologie, même si les travaux progressent en ce sens, et les méthodes et tests existants pour les substances chimiques « classiques » doivent, pour la plupart, être adaptés pour prendre en compte la spécificité des nanomatériaux. Des techniques et instruments de mesure doivent donc être développés et/ou normalisés, en particulier pour mesurer l'exposition.

Sous le même nom chimique d'une substance (dioxyde de titane par exemple), il peut exister des **formes nanométriques différentes, donc des toxicités différentes**, ce qui fait que l'évaluation d'un type donné de nanomatériau peut ne pas être extrapolable à un autre qui semble pourtant être fait de la même substance. Enfin, contrairement à une molécule d'une substance chimique « classique », les paramètres physico-chimiques d'un nanomatériau, et sa toxicité éventuelle, sont susceptibles d'évoluer entre sa fabrication et son devenir après mise en décharge ou recyclage. Il est donc difficile de caractériser un nanomatériau à chaque étape de son cycle de vie et de réaliser des scénarii d'exposition pertinents et complets.

Dans ce contexte d'incertitudes autour des risques liés aux nanomatériaux manufacturés, à l'occasion de la 5^{ème} conférence ministérielle sur l'environnement et la santé organisée par le Bureau Europe de l'Organisation mondiale de la santé, 53 ministres de la santé des pays membres ont demandé que les enjeux sanitaires et environnementaux liés aux nanomatériaux et aux nanotechnologies figurent comme l'un des défis clefs de la déclaration de Parme de 2010 sur l'environnement et la santé.

Ainsi, des travaux ayant pour objectif de développer de nouvelles méthodologies d'évaluation des risques, notamment pour les personnes en milieu de travail, ou la définition de tests de sécurité sanitaires et environnementaux, ont été initiés par diverses institutions telles que l'ISO³, l'OCDE⁴ et la Commission européenne.

Les réponses à ces enjeux



³ Organisation internationale de normalisation

⁴ Organisation de coopération et de développement économiques



En France, cette préoccupation est illustrée notamment :

- par les plans nationaux « santé-environnement » et « santé-travail » qui ont mis l'accent sur la nécessité de conduire des travaux de recherche et d'expertise pour caractériser les dangers, les expositions et les risques pour la santé humaine et l'environnement,
- par l'entrée en vigueur de la déclaration obligatoire des usages des substances à l'état nanoparticulaire ainsi que des quantités annuelles produites, importées et distribuées sur le territoire français conformément aux articles L. 523-1 à L. 523-5 du Code de l'environnement (loi Grenelle II du 12 juillet 2010).

Le travail d'évaluation de risque de l'Anses

L'Anses a publié différents rapports d'expertise relatifs aux enjeux sanitaires associés à l'exposition aux nanomatériaux, tant pour la population générale que professionnelle (en 2006, 2008 et 2010). Ces rapports ont en particulier souligné les difficultés à évaluer les risques associés à ces expositions et ont détaillé les besoins de connaissances et d'outils nouveaux permettant de caractériser tant les dangers que les expositions aux nanomatériaux.

En 2010, l'Agence a publié un rapport sur un outil d'évaluation et de gestion des risques liés à l'exposition professionnelle aux nanomatériaux ainsi qu'un état de l'art des connaissances sur la toxicité et l'écotoxicité des nanotubes de carbone (2012), ou encore une évaluation des risques associés à un programme de développement industriel de nanotubes de carbone (2013).

En outre, depuis 2013, l'Agence gère pour le ministère en charge de l'écologie la déclaration obligatoire des substances à l'état nanoparticulaire.

L'Anses contribue par ailleurs à différents travaux nationaux, européens et internationaux relatifs à l'évaluation de la toxicité et de l'écotoxicité des nanomatériaux. Elle est notamment impliquée dans les travaux internationaux de l'OCDE, de l'EFSA⁵, ou encore dans des études visant à mieux connaître l'exposition de populations spécifiques aux nanomatériaux, par exemple en milieu professionnel. L'Agence a ainsi coordonné l'action conjointe européenne Nanogenotox, cofinancée par la Commission européenne, dont les résultats publiés en 2013 ont notamment permis de mettre en évidence la nécessité d'adapter à la spécificité des nanomatériaux les lignes directrices de l'OCDE pour les tests de génotoxicité des substances chimiques.

L'évaluation du dioxyde de silice en tant que substance active insecticide a été finalisée par l'Anses en 2013, ce qui a abouti début 2014 à son approbation au niveau européen dans le cadre du règlement Biocides 528/2012.

Enfin, l'Anses a été saisie dans le cadre de l'adaptation des annexes du règlement européen REACH pour prendre en compte les nanomatériaux. Dans son avis, l'Agence propose un certain nombre de modifications de texte des annexes afin de mieux renseigner les formes et quantités de nanomatériaux utilisés. En 2015, l'Anses prendra en charge l'évaluation du dioxyde de titane (TiO₂) dans le cadre de REACH. Ce travail a été initié en 2014, en étroite collaboration avec l'ECHA⁶ pour une définition optimale des formes de nanomatériaux couvertes par l'enregistrement. Cette étape est primordiale pour assurer une évaluation cohérente et efficace du TiO₂.

⁵ Autorité européenne de sécurité des aliments

⁶ Agence européenne des substances chimiques



- **Suivre en temps réel l'actualité scientifique**

La veille scientifique et technique sur les nanomatériaux manufacturés et leurs risques éventuels pour la santé et l'environnement est essentielle pour assurer une mise à jour régulière de l'expertise dans ce domaine qui connaît une évolution très rapide. Pour répondre à ce besoin et assurer la cohérence entre les différents travaux d'expertise coordonnés par l'Anses, l'Agence a installé un **groupe de travail d'experts pérenne « Nanomatériaux et santé – alimentation, environnement, travail »**, placé sous l'égide de son **comité d'experts spécialisés « agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements »**, dont l'objectif est notamment de produire, régulièrement, un état des connaissances relatif aux dangers, aux expositions et aux risques sanitaires et environnementaux associés aux nanomatériaux pour l'ensemble de leurs usages.

Tous les travaux et dispositifs mis en place permettent l'acquisition régulière de nouvelles connaissances sur les nanomatériaux et les risques potentiels associés. Dans ce contexte, l'Agence s'est autosaisie en janvier 2012 afin de produire une synthèse actualisée des connaissances et des enjeux sanitaires et environnementaux liés à l'exposition aux nanomatériaux manufacturés. Aujourd'hui sont publiés le rapport et l'avis relatifs à cette autosaisine.

Les principaux travaux d'expertise réalisés par l'Agence

- 2006 : « Les effets sur la santé de l'homme et de l'environnement des nanomatériaux »
- 2008 : « Nanomatériaux et sécurité au travail »
- 2009 : « Nanoparticules dans l'alimentation humaine et animale »
- 2010 : « Evaluation des risques liés aux nanomatériaux contenus dans des produits de consommation »
- 2010 - 2013 : Coordination de l'action conjointe européenne Nanogenotox
- 2011 : « Développement d'un outil de gestion des risques spécifiques au cas des nanomatériaux »
- 2012 : « Toxicité et écotoxicité des nanotubes de carbone : état de l'art des connaissances »
- 2014 : « Modification des annexes de REACh en vue de la prise en compte des nanomatériaux »
- 2014 : « Evaluation des risques liés aux nanomatériaux : enjeux et mise à jour des connaissances »

- **Un comité de dialogue dédié**

En parallèle du groupe de travail pérenne, un Comité de dialogue « Nanomatériaux et Santé » a été installé en 2012. Réunissant les principales parties prenantes intéressées - associations, syndicats de salariés, entreprises et fédérations d'industriels -, ce comité a pour mission d'éclairer l'Agence sur les attentes de la société en matière d'expertise et de recherche. Il réunit une vingtaine de participants, sélectionnés suite à un appel public à manifestation d'intérêt et qui se réunissent 2 à 4 fois par an.

Cette instance est un lieu d'échange, de réflexion et d'information sur les questions scientifiques relatives aux effets potentiels des nanomatériaux sur la santé, leur évaluation et les activités de l'Anses (expertise, PNREST, R31,...).



3. Programme national de recherche « environnement - santé - travail »

L'Anses compte parmi ses missions la programmation et le soutien à la recherche. Cela se concrétise notamment par la conduite du Programme national de recherche en « environnement-santé-travail » (PNREST), outil essentiel pour développer les connaissances en appui aux politiques publiques et aux travaux d'évaluation des risques sanitaires.

Dans ce cadre, chaque année, un appel à projets de recherche (APR) est organisé, qui traite notamment des risques liés aux nanoparticules. En 2013, les sujets « nano » pour lesquels des projets de recherche étaient attendus étaient :

- Détection, identification et caractérisation des nanoparticules, notamment des nanoparticules manufacturées (dans des fluides biologiques, tissus, compartiments environnementaux),
- Devenir et comportement des nanoparticules manufacturées relarguées dans l'environnement,
- Potentiel émissif de produits contenant des nanoparticules en conditions normales ou prévisibles d'utilisation,
- Evaluation de l'exposition des travailleurs et de la population générale aux nanoparticules manufacturées,
- Toxicologie des nanoparticules et des nanomatériaux. Recherches méthodologiques, méthodes de référence.

Depuis 2011, les projets portant sur les nanoparticules représentent en moyenne 11% des propositions des chercheurs en réponse aux appels à projets du PNREST (entre 2011 et 2013, 694 projets ont été proposés en réponses aux quatre appels à projets, dont 79 projets sur les « nano »). Dans ce même laps de temps, 98 ont été financés dont 11 portaient sur les nanoparticules.

Ces projets traitent d'aspects différents, et impliquent des équipes de recherche issues d'horizons très variés. Ainsi, trois thèmes font l'objet de travaux :

- L'exposition aux nanoparticules, notamment de travailleurs par exemple lors de soudage (*via* la fumée de soudage) ou lors d'opérations entraînant l'abrasion de nanomatériaux, mais aussi au travers de travaux sur les moyens de protection. Un projet de 2011 porté par deux équipes de l'Inserm et du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil est intitulé « *Cancer broncho-pulmonaire et exposition professionnelle aux fumées de soudage* ».
- La compréhension du devenir des nanoparticules dans l'environnement (transfert *via* la chaîne alimentaire, transformations). Le projet « *Etude des processus de transformation en milieux naturels complexes des nanoparticules minérales manufacturées par l'utilisation des isotopes stables métalliques* », est porté par trois laboratoires liés à l'Université Paris 7, l'Université Pierre et Marie Curie, l'Institut de physique du globe de Paris, le CNRS, l'Institut de recherche pour le développement.
- Le déplacement de ces particules dans l'organisme notamment à partir du poumon ou de l'intestin et des effets toxiques. En 2013, le projet « *Devenir et toxicité de nanoparticules de dioxyde de titane après exposition orale chez le rat : impact de la taille des particules sur le franchissement de la barrière digestive et le risque de cancérogenèse colorectale* » a été retenu. Ce projet est porté par cinq équipes dépendant de trois organismes, l'INRA, le CEA et le synchrotron Soleil.



R31 et nanos

Le Réseau R31, inscrit à l'article R1313-1 du Code de la santé publique, regroupe un ensemble d'établissements et est coordonné par l'Anses dans ses missions sur les thèmes santé-travail et santé-environnement, l'alimentation, le bien-être animal et végétal. Riche d'une grande variété d'établissements (organismes de recherche, agences ayant dans leurs missions l'évaluation des risques, acteurs du système de santé), le R31 a pour objectif de renforcer les coopérations entre eux.

Les nanotechnologies sont un thème de prédilection pour le R31 dans la mesure où la plupart des établissements inscrits sont concernés à des titres divers (effets sur la santé, exposition du consommateur, exposition du travailleur, pollution des milieux naturels, mise au point de procédés sûrs,...). Il s'agit de capitaliser sur la variété des membres du R31, qui couvrent l'éventail des activités, depuis la création de connaissances jusqu'à la mise en œuvre de la réglementation, ce qui est particulièrement utile dans cette période de transition où l'on passe de la prise de conscience du risque « nano » du début des années 2000 à une volonté de réglementation spécifique. Les actions réalisées en 2013 ont consisté en l'organisation de deux séminaires d'échanges.

- Le premier sur la métrologie des nanoparticules en milieux complexes, co-organisé avec le LNE (laboratoire national de métrologie et d'essais), qui a mobilisé une vingtaine de personnes. Celui-ci a permis d'aborder trois sujets : les spécificités de la métrologie à l'échelle « nano », la prise en compte des matrices complexes (le sol, les fluides biologiques), l'interface entre métrologie et réglementation (par exemple dans le cadre de la « base de données nano »).
- Le second sur la toxicologie et l'écotoxicologie, co-organisé avec l'INRA, avec la participation d'une cinquantaine de personnes. Les thèmes abordés étaient : les études *in vivo* et *in vitro*, la reproductibilité des tests de toxicité, des exemples concrets d'applications à l'étude de l'environnement, de l'air intérieur, du médicament et de l'alimentation.



4. Toxicité et écotoxicité des nanotubes de carbone : état de l'art des connaissances

Parmi les nombreux nanomatériaux existants, les nanotubes de carbone ont des propriétés particulièrement intéressantes qui en font des additifs de choix pour les matériaux (dissipation électrostatique, renforcement mécanique), pour les revêtements (pour apporter des propriétés de conductivité électrique aux adhésifs et encres par exemple), pour l'énergie (amélioration du temps de vie des systèmes de stockage d'énergie) et pour la catalyse. Ils présentent par ailleurs un intérêt pour le domaine médical (médicaments, imagerie).

Il existe une grande diversité de nanotubes de carbone et leurs caractéristiques physico-chimiques (état d'agglomération et/ou d'agrégation, composition chimique, taille de particules et distribution, forme, solubilité/dispersabilité, etc.) varient selon leur procédé de fabrication (catalyseurs et post-traitements notamment) ou de mise en œuvre.

En fin d'année 2012, l'Agence a publié un état de l'art des connaissances sur la toxicité et l'écotoxicité des nanotubes de carbone, pour l'homme et pour l'environnement.

Certains nanotubes de carbone sont toxiques pour l'homme...

La toxicité des nanotubes de carbone est étudiée depuis une dizaine d'années, notamment lors de travaux concernant les réponses cellulaires *in vitro* et des études à court terme chez des rongeurs.

La revue de la littérature 2011-2012 a permis de mettre en évidence une convergence des travaux autour de certains effets des nanotubes de carbone multi-paroi : ils peuvent provoquer *in vitro* des effets génotoxiques (cassures d'ADN et de chromosomes), des aberrations chromosomiques (échanges de chromatides sœurs, nombre anormal de chromosomes), des atteintes cellulaires telles que des effets délétères sur la prolifération cellulaire, l'apoptose (mort cellulaire) ou encore un processus inflammatoire.

Si le danger n'est pas avéré pour toutes les voies d'exposition et pour tous les nanotubes de carbone étudiés, il n'en demeure pas moins que des effets tératogènes (pouvant provoquer un développement anormal de l'embryon en l'absence de toxicité chez la mère), des effets pathologiques respiratoires (tels que la formation de granulomes, la fibrose) et des effets cancérogènes (mésothéliomes) ont été démontrés. Ces effets sont dépendants de la voie d'exposition, de la dose et du délai après l'exposition. La détection et/ou la persistance des effets après la fin de la période d'exposition a été mise en avant.

... d'autres recherches sont nécessaires

Toutefois, si l'on commence à mieux appréhender les dangers liés à certains nanotubes de carbone, on n'en connaît pas encore bien tous les mécanismes. De nouvelles études fondamentales sont donc nécessaires (par exemple pour mieux comprendre les mécanismes de production d'espèces actives dérivées de l'oxygène ou de génotoxicité des nanotubes de carbone). De même, une meilleure caractérisation physicochimique des nanotubes de carbone, avant exposition mais aussi dans le milieu d'exposition, est indispensable.

Les effets à long terme des nanotubes de carbone doivent également être étudiés. Des modèles sur cellules en culture pourraient pour cela être développés dans des études toxicologiques à grande échelle afin de déterminer les modifications des voies de régulation qui contrôlent l'homéostasie cellulaire.



Enfin, des connaissances sur la biodisponibilité des nanotubes de carbone après administration pulmonaire sont nécessaires, le passage systémique ayant été suggéré pour cette voie d'exposition. La biopersistance des nanotubes de carbone dans l'organisme (essentiellement poumons et foie) constitue également une source d'inquiétude quant à la dangerosité à long terme de ces matériaux et mériterait également d'être étudiée de manière approfondie.

Toxicité environnementale des nanotubes de carbone : des effets constatés sur des végétaux et petits organismes...

En ce qui concerne l'écotoxicité des nanotubes de carbone, l'état de l'art publié par l'Agence en 2012 a permis de mettre en évidence que les nanotubes de carbone multi-paroi dans le sol pouvaient exercer une activité antimicrobienne et affecter les cycles des nutriments dans lesquels sont impliqués les microorganismes.

Cet état de l'art a également permis de confirmer que les nanotubes de carbone avaient :

- des effets contradictoires sur les végétaux. À titre d'exemple, chez différentes espèces de plantes (radis, colza, ray-grass, laitue, maïs et concombre), aucun impact sur la germination n'a été rapporté, alors que chez d'autres, une diminution de l'allongement des racines (tomate) ou une augmentation (oignon, concombre) a été observée.
- des effets négatifs sur la croissance, la reproduction, la viabilité et l'élimination chez la daphnie.

De plus, les études d'écotoxicité montrent globalement que les nanotubes de carbone peuvent être ingérés par les organismes ; à ce titre, l'évaluation du risque environnemental lié à leur dissémination et à leur transport dans l'environnement nécessite d'être renforcée.

... et des recherches à approfondir

Toutefois, dans la plupart des études présentées, les effets écotoxiques ont été observés à des concentrations élevées qui ne reflètent probablement pas les conditions environnementales. Néanmoins, une incidence des nanotubes de carbone sur les écosystèmes à des concentrations plus faibles ne peut être écartée. Les connaissances dans ce domaine demandent à être enrichies et approfondies afin de mieux prévoir les conséquences éventuelles des nanotubes de carbone sur l'environnement à court et à long termes.

Enfin, l'exposition aux nanotubes de carbone peut avoir lieu à tout moment du cycle de vie des produits en contenant (pendant leur fabrication, leur transport, leur utilisation ou leur élimination). Le plus souvent, les nanotubes de carbone sont incorporés dans des matrices et non sous forme libre à l'intérieur des produits de consommation. L'éventualité qu'ils puissent être libérés au fur et à mesure de l'usure des produits, ou lors de leur élimination, doit être prise en compte.

Étant donné que des produits contenant des nanotubes de carbone sont d'ores et déjà produits et à la portée d'un large public, des études sur l'exposition des travailleurs et de la population aux nanotubes de carbone sont indispensables. Il apparaît nécessaire, en amont du développement de la production de nanotubes de carbone, de la multiplication de leurs usages et de leur mise sur le marché, d'évaluer les expositions éventuelles de la population en conditions réelles et d'avoir une bonne connaissance du cycle de vie de ces matériaux. Cela est un pré-requis pour une évaluation des risques professionnels et environnementaux.



5. Développement d'un outil de gestion graduée des risques spécifique au cas des nanomatériaux

Depuis 2005, une réflexion a été amorcée au sein des groupes de travail des instances nationales et internationales de normalisation (Afnor et ISO) sur les nanotechnologies et en particulier leur sécurité. En 2008, la France a notamment exprimé le souhait de proposer un projet de norme au niveau international visant à l'élaboration d'une méthode de maîtrise de risques en fonction des propriétés physico-chimiques et toxicologiques spécifiques des nanomatériaux. Trois ans ont alors été accordés à la France pour mener à bien ce projet.

L'Agence a été chargée par le ministère de la santé, en accord avec les ministères de l'environnement et du travail, de rédiger un rapport d'expertise collective, transmis à l'Afnor afin de nourrir le document que celle-ci a présenté à l'ISO en vue de l'élaboration de normes communes au niveau international. La méthode proposée par les experts de l'Agence est **une démarche de gestion graduée des risques ou "control banding"**.

La gestion graduée des risques est un instrument combinant évaluation et gestion des risques. Cet instrument est plus particulièrement proposé pour guider la gestion des risques dans un contexte d'incertitudes concernant les données d'entrée nécessaires à l'évaluation des risques (incertitudes quant aux dangers des nanomatériaux et aux niveaux d'exposition). Il tient compte des informations existantes, des données techniques et scientifiques disponibles et s'appuie sur un certain nombre d'hypothèses.

La méthode proposée par l'Anses est un outil mis à jour régulièrement en fonction des connaissances disponibles. Les produits contenant des nanomatériaux ou les nanomatériaux eux-mêmes sont classés dans des bandes de maîtrise de risque, définies à partir du niveau de danger de produits connus et/ou similaires, et en tenant compte de l'évaluation de l'exposition au poste de travail. Dans ce processus, l'évaluation qualitative du risque est associée à une proposition de moyens de prévention individuels ou collectifs à mettre en place en fonction du niveau de risque estimé. Cet outil permet ainsi de gérer le risque de manière graduée (bandes de maîtrise de risque) en prenant en compte d'une part, les dangers potentiels des nanomatériaux considérés et d'autre part, les niveaux d'exposition estimés.

Le "control banding" est utilisable dans tous les environnements professionnels dans lesquels sont fabriqués ou utilisés des nanomatériaux (ateliers industriels, laboratoires de recherche, unités pilotes, etc.). Cette approche est particulièrement adaptée aux PME et PMI qui n'ont pas nécessairement à leur disposition des appareils de caractérisation métrologique, ni d'études toxicologiques approfondies nécessaires à une démarche d'évaluation des risques proprement dite.



6. NANOGENOTOX

Lancée en mars 2010 et coordonnée par l'Anses, l'Action conjointe européenne Nanogenotox a rassemblé 30 partenaires (organismes scientifiques et ministères) issus de 13 Etats membres. Plusieurs organismes français ont participé aux travaux. Le budget total du projet était de 6,2 M€ : 45 % provenant de la Commission européenne (2^{ème} Programme d'action communautaire dans le domaine de la santé) et les 55 % restants des organismes partenaires et des ministères des Etats membres. Pour la France, le financement principal était assuré par la Direction générale de la santé. L'objectif était de fournir à la Commission européenne et aux



Etats membres une méthode rigoureuse et fiable de détection du potentiel génotoxique des nanomatériaux manufacturés susceptibles d'engendrer des cancers ou une reprotoxicité chez l'homme. Dans ce cadre, quatorze nanomatériaux manufacturés, choisis en fonction de leurs usages possibles dans différents types de produits (cosmétiques, aliments, produits de consommation courante) et de leurs voies d'exposition potentielles (orale, cutanée, inhalée), ont été soumis à étude.

La conférence finale de Nanogenotox s'est tenue le 22 février 2013 à Paris et a rassemblé environ 200 participants internationaux : scientifiques, décideurs nationaux des Etats membres et de l'Union européenne, représentants des différentes parties prenantes. Cet événement a été l'occasion de dresser le bilan des connaissances générées dans le cadre du projet et d'échanger sur les implications de ses résultats.

Les travaux issus du projet Nanogenotox ont permis de réaffirmer la nécessité d'une caractérisation physique et chimique complète et fiable des matériaux bruts et dispersés. Nanogenotox a proposé des procédures standardisées pour cette caractérisation ainsi qu'un protocole de dispersion commun. A partir des résultats, des adaptations des lignes directrices de tests *in vitro* et *in vivo* de l'OCDE ont été proposées.

Des travaux à poursuivre

L'action conjointe Nanogenotox a abouti à une production scientifique très riche en termes de données scientifiques et d'enseignements sur l'utilisation de protocoles de tests.

Nanogenotox a apporté de nouvelles données essentielles à la fois aux scientifiques mais aussi aux évaluateurs ou preneurs de décision :

- Chaque nanomatériau est particulier, aucune extrapolation de résultats de test d'évaluation ne peut être faite pour l'ensemble des nanomatériaux portant par exemple le même nom chimique. En revanche il est possible d'utiliser des méthodes de tests et des protocoles de dispersion identiques pour un ensemble de nanomatériaux qui peuvent porter des noms chimiques différents.



- Les lignes directrices renseignant les tests réglementaires de génotoxicité des nanomatériaux doivent nécessairement être adaptées, car elles ne prennent pas en compte la spécificité des nanomatériaux.
- Un paramètre physico-chimique peut être mesuré par différentes méthodes et aboutir à une bonne corrélation entre les résultats. Un même appareil de mesure peut être utilisé pour plusieurs paramètres physico-chimiques.
- De nombreuses méthodes de caractérisation des paramètres physico-chimiques ont été utilisées afin d'obtenir la caractérisation des nanomatériaux la plus complète possible.
- Des effets génotoxiques ont pu être observés pour des essais à faibles doses alors qu'à plus forte dose, les effets n'existent plus. Cet effet « faible dose » mérite d'être approfondi.

Les résultats de Nanogenotox contribuent désormais à l'important travail mené par les membres du groupe de travail de l'OCDE sur les nanomatériaux manufacturés, amené à se poursuivre au cours des années à venir, en particulier par le biais du Programme de parrainage pour les essais des nanomatériaux manufacturés.



7. Déclaration des substances à l'état nanoparticulaire « R-Nano »

Pour mieux appréhender la dissémination des nanomatériaux, il est apparu nécessaire d'améliorer la connaissance du marché, aussi bien en termes de substances commercialisées en France, qu'en termes d'usages, de filières d'utilisations concernées, de quantités, *etc.*

Dans cette optique, la France a décidé d'instaurer une déclaration obligatoire des substances à l'état nanoparticulaire, telles quelles, en mélanges ou dans certains matériaux (loi Grenelle II du 12 juillet 2010).

L'Anses a ainsi été saisie le 11 août 2011 par les ministères en charge de la santé, de l'écologie et du travail, afin de :

- déterminer les paramètres physico-chimiques nécessaires à la caractérisation de l'identité d'un nanomatériau ;
- exprimer les besoins en vue de l'élaboration d'un outil pour le recueil des déclarations ;
- élaborer la base de données et le site Internet dédié à la déclaration.

Le dispositif est entré en vigueur le 1^{er} janvier 2013 : les premières déclarations, réalisées en 2013, ont couvert les substances à l'état nanoparticulaire fabriquées, importées et/ou distribuées pendant l'année 2012.

Les objectifs de la déclaration

La déclaration nationale permet :

- de mieux connaître les substances mises sur le marché national, leurs volumes et leurs usages,
- de disposer d'une traçabilité des filières d'utilisation,
- d'informer le public et les travailleurs,
- de collecter auprès des déclarants les informations disponibles sur les propriétés toxicologiques et écotoxicologiques de ces substances,
- et, à terme, d'évaluer les mesures de gestion adaptées, notamment en faveur des populations les plus sensibles.

Les grands principes de la déclaration

Les fabricants, les importateurs et les distributeurs sur le territoire national doivent déclarer annuellement, auprès du ministère chargé de l'environnement, *via* le site Internet dédié www.r-nano.fr, l'identité, les quantités et les usages de ces substances ainsi que l'identité des utilisateurs professionnels à qui elles ont été cédées.

La déclaration doit être effectuée à partir de 100 grammes de substance à l'état nanoparticulaire produite, importée ou distribuée par an.

Les produits concernés par la déclaration sont :

- les substances à l'état nanoparticulaire en l'état,
- les substances à l'état nanoparticulaire contenues dans un mélange sans y être liées,
- les articles destinés à rejeter de telles substances dans des conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation.



Ce sont ainsi toutes les formes susceptibles de conduire à une extraction ou à une libération de la substance dans des conditions normales ou raisonnablement prévisibles d'utilisation et, par conséquent, à une exposition humaine ou environnementale, qui sont couvertes par ce dispositif.

Bilan de 6 mois de déclarations

L'Anses, gestionnaire du site Internet www.r-nano.fr et de la base de données des déclarations, a transmis au ministère en charge de l'environnement l'analyse de ces données sur la base desquelles le ministère a publié en novembre 2013 un bilan des déclarations soumises au 30 juin 2013.

Les principaux résultats de la déclaration annuelle 2013 des substances à l'état nanoparticulaire produites, importées et distribuées en 2012, sont les suivants :

3 409 déclarations ont été déposées

670 entités françaises ont soumis au moins une déclaration

Les acteurs français ayant déclaré sont : 22 % d'importateurs, 6 % de producteurs, 68 % de distributeurs et 4 % d'acteurs « autres »,

280 000 tonnes de substances à l'état nanoparticulaire produites en France en 2012

220 000 tonnes de substances à l'état nanoparticulaire importées en France en 2012

Soit un total de 500 000 tonnes de substances à l'état nanoparticulaire déclarées et mises sur le marché en France en 2012

La majorité des acteurs français dans le domaine des substances à l'état nanoparticulaire sont des distributeurs ou des utilisateurs de substances. La production concerne un nombre réduit de déclarants et la part de l'import est non négligeable.

Les données relatives à cette première année de déclarations doivent toutefois être considérées avec précaution. Elles ne reflètent probablement encore qu'une image partielle du marché des substances à l'état nanoparticulaire, du fait de la nouveauté de cette obligation et de la multiplicité et de la diversité des acteurs concernés.

Perspectives

Les données détaillées contenues dans les déclarations sont désormais mises à disposition des organismes scientifiques désignés par décret (décret n°2012-233) à des fins d'évaluation des risques, par exemple dans le cadre d'études épidémiologiques de suivi de cohortes de travailleurs exposés aux nanomatériaux ou d'études de surveillance environnementale.

L'ensemble de ces informations devrait faciliter les travaux des entreprises et des organismes compétents pour la prévention des risques, notamment pour les travailleurs.

Par ailleurs, au-delà des évaluations de substances déjà engagées, l'inventaire doit aider les autorités publiques à cibler d'autres substances qui devront faire l'objet d'une évaluation des risques en se concentrant sur les expositions les plus préoccupantes (populations importantes et/ou sensibles).



**Catégories de substances produites et/ou importées en plus grandes quantités
(plus de 100 tonnes)**

Masse produite et/ou importée (en kg)	Nom chimique
274 837 135	noir de carbone
155 071 912	dioxyde de silicium / silice amorphe
34 501 525	carbonate de calcium
14 321 436	dioxyde de titane
2 193 565	oxyde d'aluminium
1 568 000	copolymère de chlorure de vinylidène
538 473	jaune d'oxyde magnétique de fer
492 000	acide silicique, sel d'aluminium et de sodium
287 695	oxyde de zinc
242 188	jaune d'oxyde magnétique de fer
208 979	2,2'-[(3,3'-dichloro[1,1'-biphényl]-4,4'-diyl)bis(azo)]bis[n-(2,4-diméthylphényl)-3-oxobutyramide]
173 641	trioxyde de di-fer
150 975	acide silicique, sel d'aluminium, de magnésium et de sodium
150 584	pyrrolo(3,4-c)pyrrole-1,4-dione, 2,5-dihydro-3,6-diphenyl
141 232	2-[(2-methoxy-4-nitrophenyl)azo]-n-(2-methoxyphenyl)-3-oxobutyramide
138 100	2-propenoic acid, 2-methyl-methyl ester, polymer with 1,3-butadiene, butyl 2-propenoate and ethénylbenzene)
138 000	pyrrolo[3,4-c]pyrrol-1,4-dione, 3,6-bis([1,1'-biphényl]-4-yl)-2,5-dihydro- ^{a)}
136 500	hydroxyde d'aluminium
134 740	4,4'-diamino[1,1'-bianthracène]-9,9',10,10'-tétraone
107 796	dioxyde de cérium