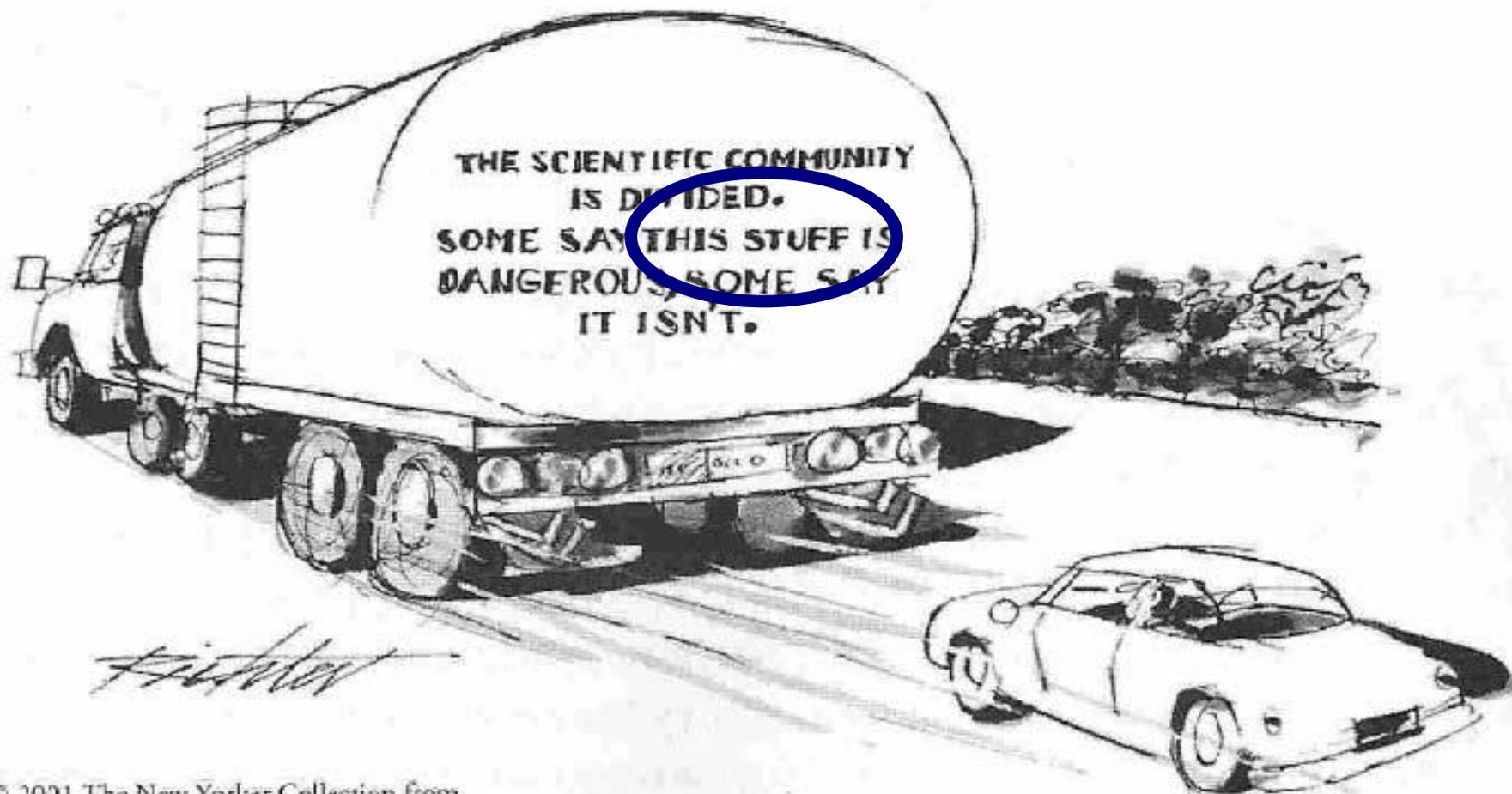


Nanomatériaux et santé au travail

Docteur Daniel Bloch
Conseiller médical nanomatériaux - nanosécurité

Plateforme Nanosécurité
CEA Grenoble

Toxicité des nanos: état de l'art



A propos de définitions

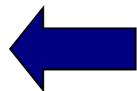
Nanosciences:

Etude des phénomènes
et la manipulation de la matière
à l'échelle atomique, moléculaire et
macromoléculaire,
**échelle où les propriétés de la matière
sont significativement différentes de
celles à une échelle plus large**



Nano « **stuff** »: ayant des
**propriétés tox et écotox
significativement
différentes.....**

Nano « **stuff** »: ayant des
**dimensions à l'échelle
nanométrique**



Nanotechnologies:

Conception, caractérisation, production et
utilisation
de structures, dispositifs et systèmes,
**en contrôlant les formes et les dimensions
à l'échelle du nanomètre :1 - 100 nm**

Les nanotechnologies : diffusantes et porteuses d'innovation

Elles s'appliquent à tous les secteurs industriels :

- Les nanotechnologies sont **multi-usages** : elles entrent dans la fabrication de produits variés aux fonctions diverses
- Les produits nanométriques sont rarement isolés mais **intégrés à des produits « classiques »**, qu'ils améliorent ou transforment :

Environnement et énergie

Dépollution, production et stockage d'énergie, efficacité énergétique, traitement des surfaces et isolation, habitat, transports

Santé

Diagnostic, imagerie, thérapie, administration localisée de médicaments, prothèses biocompatibles,

Communication

Ordinateurs, smartphones, écrans, vidéosurveillance, interactivité, réseaux et objets communicants

Et aussi...

Alimentation, cosmétique, habillement, ...

→ **L'avènement des nanotechnologies est souvent qualifiée de « nouvelle révolution industrielle »**

Nanotechnologies , nanomatériaux ? Où est la question ?

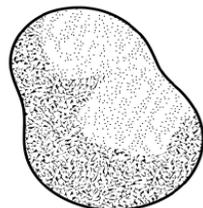
Parmi les nanotechnologies,
celles qui posent des questions en terme de risque pour la santé
sont celles qui sont susceptibles de libérer

- **des particules ayant 1, 2 ou 3 dimensions < 100 nm = nano-objets.**
 - 1 dimension: nanofeuillets
 - 2 dimensions : nanotubes, nanofils, nanofibres
 - 3 dimensions : particules de forme globalement sphérique
définition ISO
- Et leurs **agrégats et agglomérats**, même si dimension > 100 nm
(surface spécifique élevée)

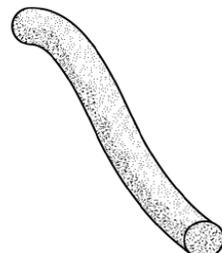
Nano-objets : 1, 2 ou 3 dimensions < 100 nm

ISO/TS
27687

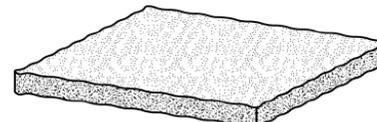
Aout 2008



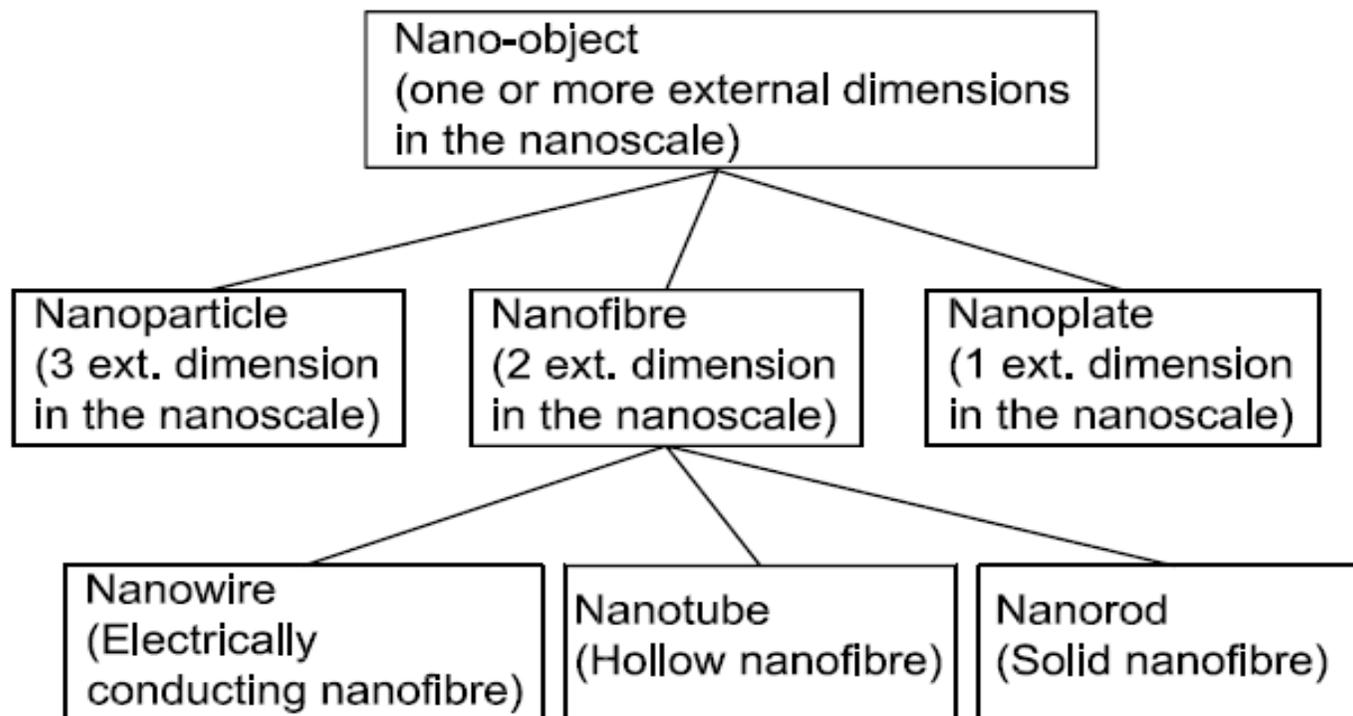
Nanoparticule



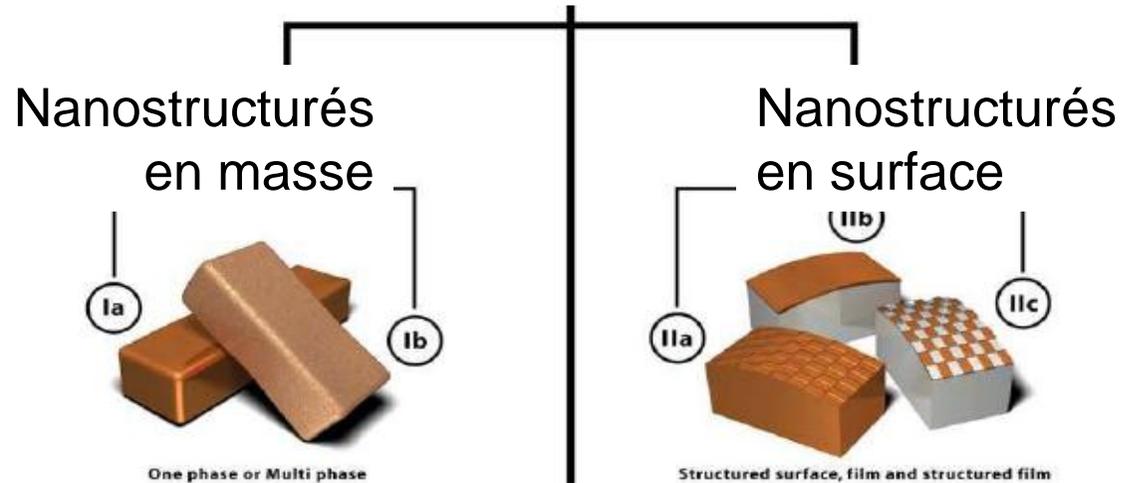
Nanofibre



Nanofeuillet



Nanomatériaux



Nano-objets, agrégats et agglomérats

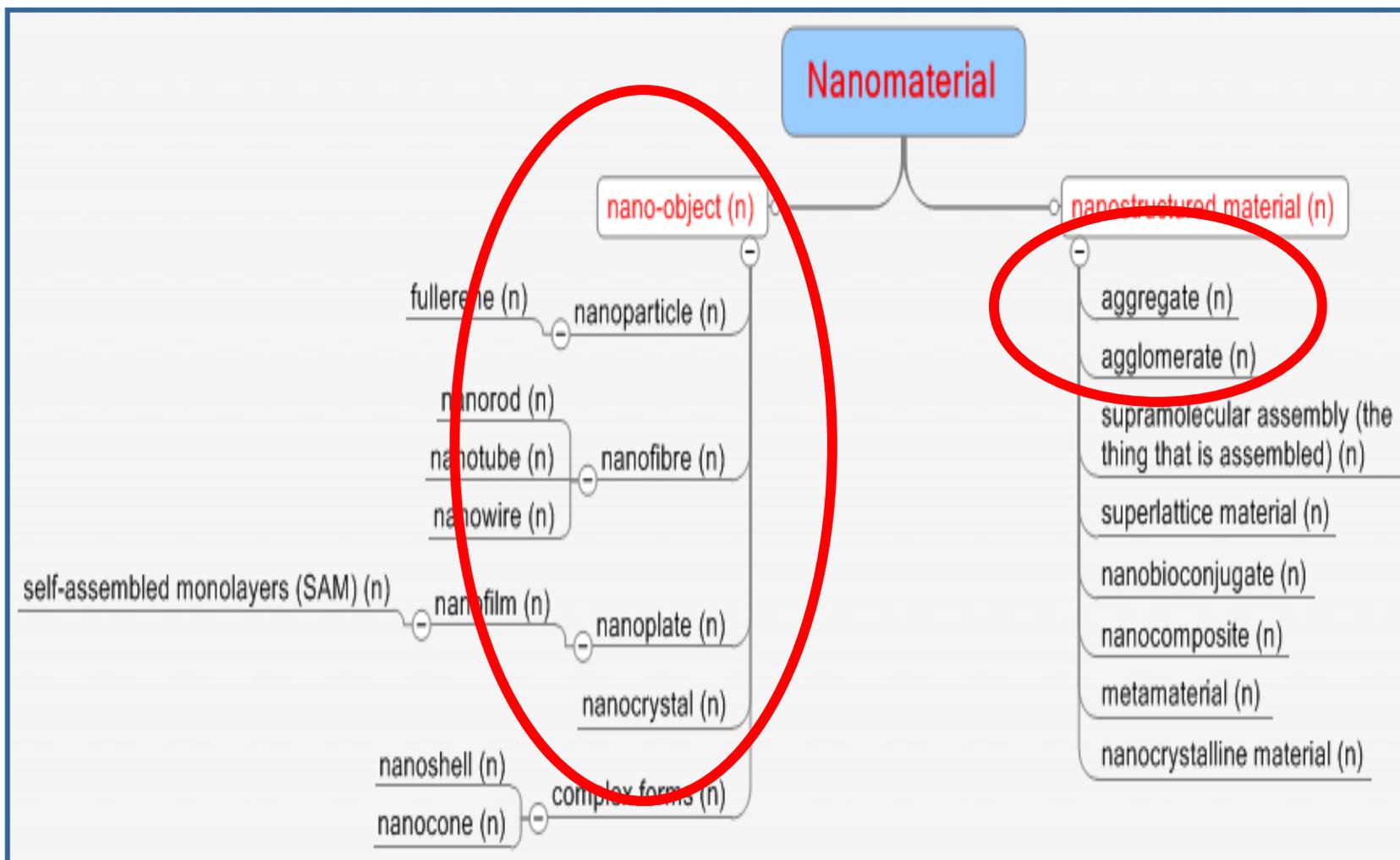


Fixées sur un support

Dans un liquide ou un solide

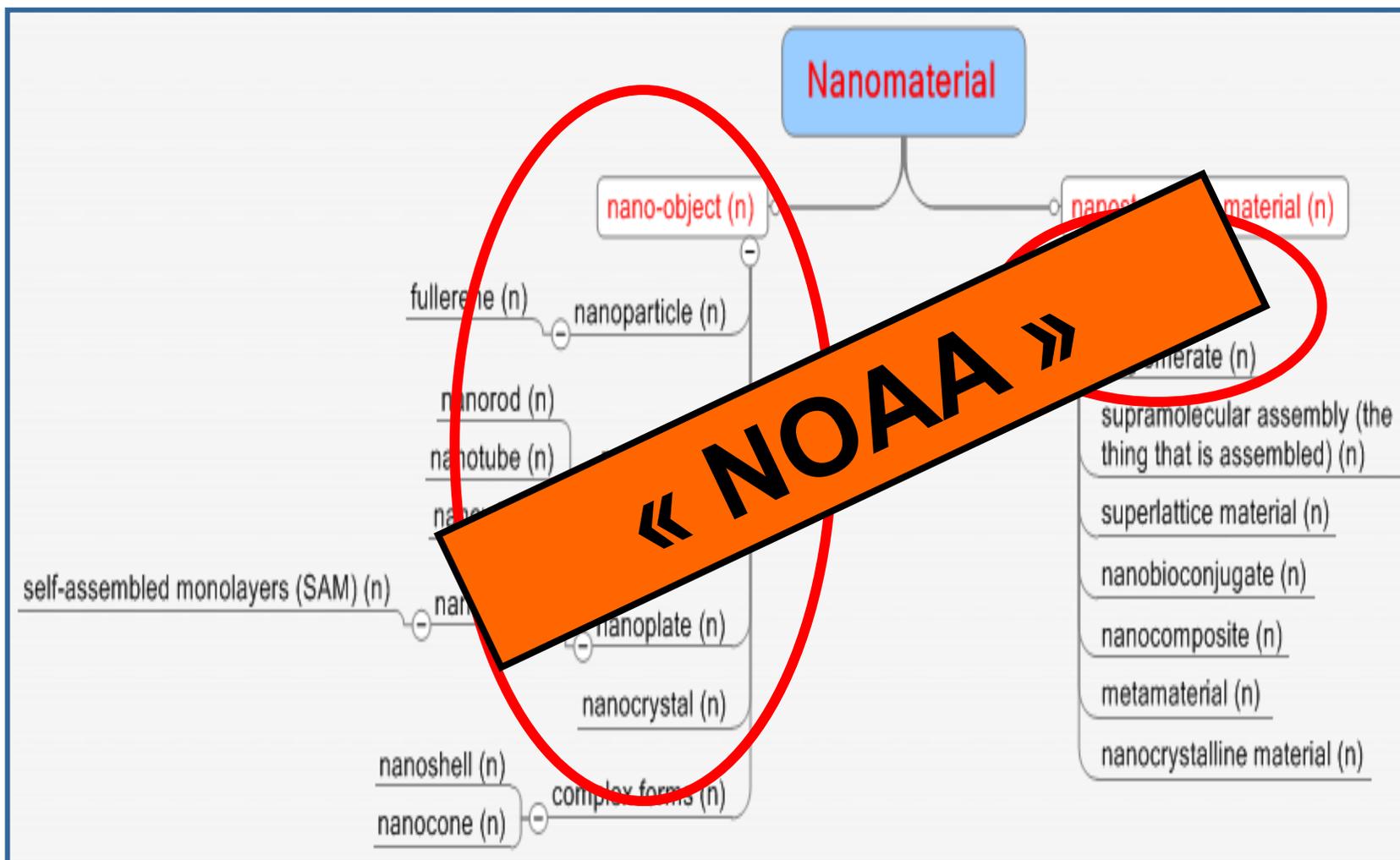
En poudres « sèches »

Nanomaterials terminology (ISO)



« NOAA »: Nano-Objects, their Agglomerates and Aggregates

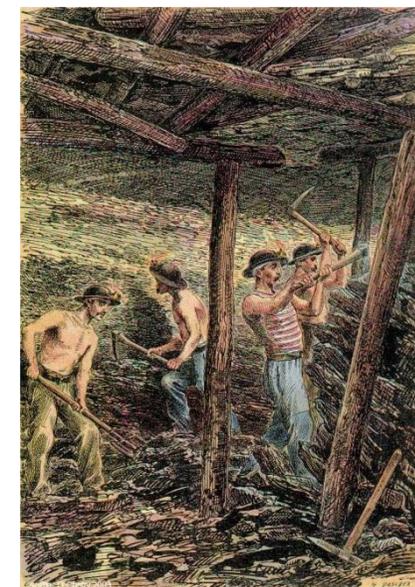
Nanomaterials terminology (ISO)



« NOAA »: Nano-Objects, their Agglomerates and Aggregates

Historiquement... la prévention: une démarche à postériori !

Le développement de l'ère industrielle s'accompagne de l'apparition de maladies en rapport avec le travail



Le clinicien diagnostique

Le toxicologue explique

L'épidémiologiste établit
la relation Cause / effet



**Valeurs limites
d'exposition
professionnelle**

Depuis REACH : Dossier toxicologique pour les produits mis sur le marché :

NO DATA => NO MARKET

Obligation de **limiter au maximum l'expérimentation animale**



IN VIVO

Expérimentation
chez l'animal

Toxicologie
prédictive

Méthodes
alternatives



IN VITRO

Expérimentation
Sur cellules, tissus, bactéries
Développement des outils issus de
la biologie cellulaire et moléculaire

Extrapolation à l'homme ?

OMIC'S

Émergence d'une « nouvelle discipline : la nanotoxicologie ?

NANOTOXICOLOGY:

An Emerging Discipline Evolving from

Studies of Ultrafine Particles

**Günter Oberdörster, Eva Oberdörster,
Jan Oberdörster**

mars 2005

Dioxyde de titane

- Produit depuis plus de 100 ans
- Plusieurs milliers de travailleurs exposés
- Plusieurs études épidémiologiques = > non conclusif
 - CIRC : 2006 : cancérigène catégorie 2 B (possible)
 - NIOSH : 2011 :
 - TiO₂ micro : n'est pas un cancérigène professionnel
 - TiO₂ nano : cancérogène possible (2B)

Noir de carbone

- Produit depuis plus de 100 ans
- Plusieurs milliers de travailleurs exposés
- Plusieurs études épidémiologiques = > non conclusif
 - CIRC 2006 : cancérogène possible (2B)

Modes de dépôt dans les voies respiratoires

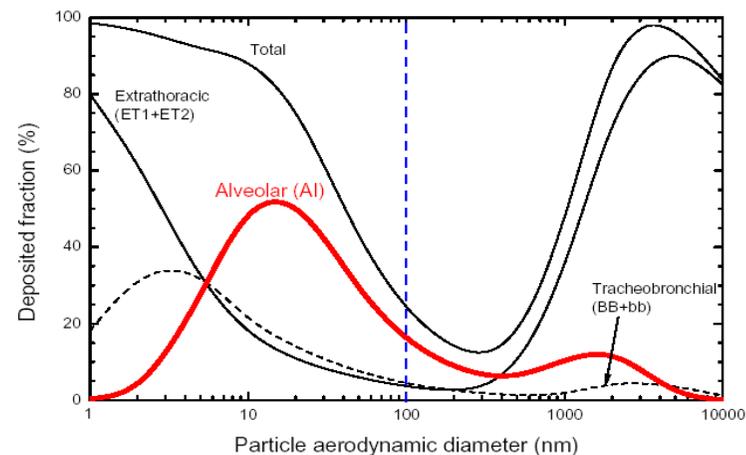
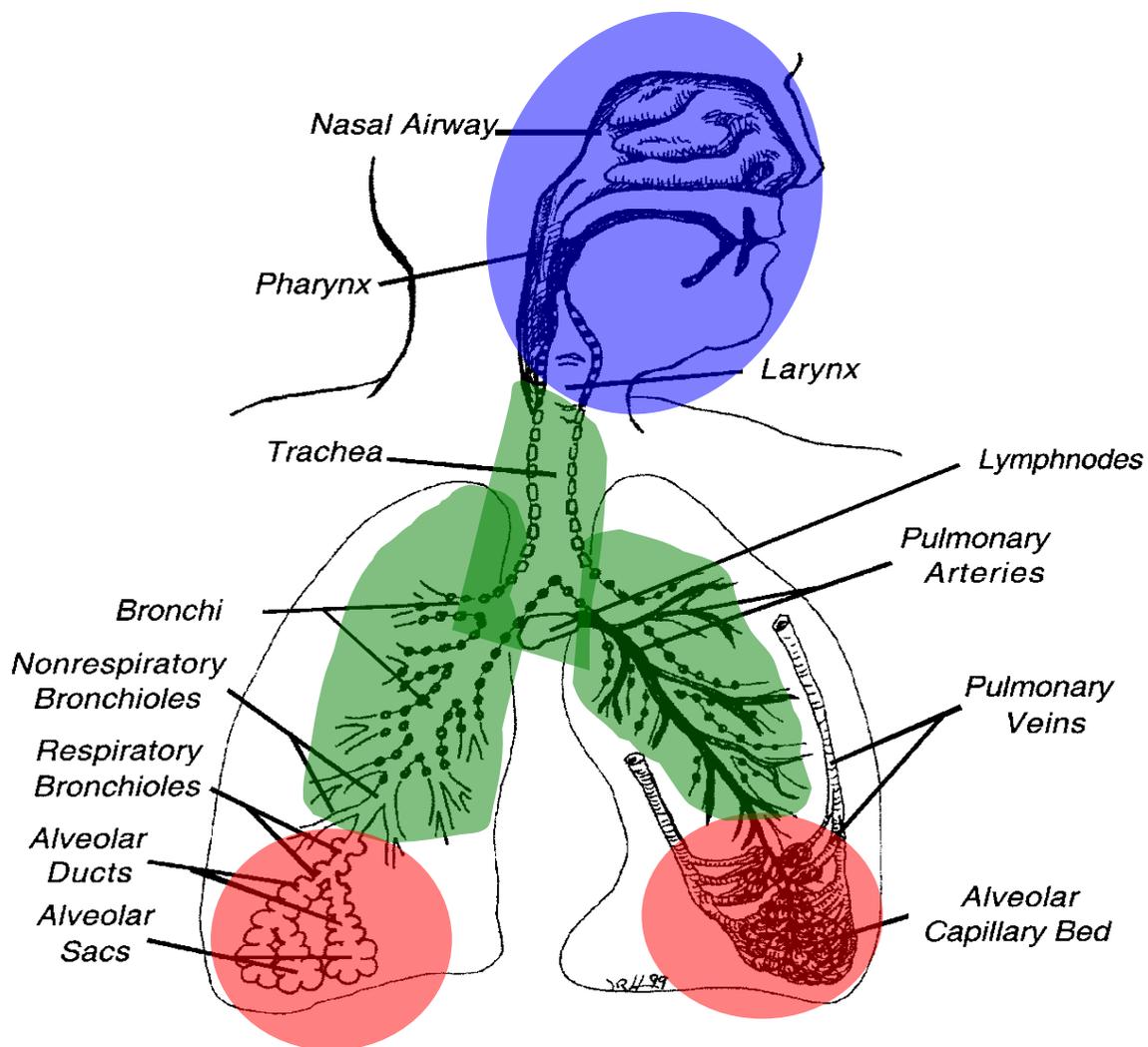
=> Invalidation des modes actuels d'évaluation des expositions

Réactions inflammatoires en rapport avec la surface totale présentée

=> Quelle est la « métrique » la mieux appropriée ?

Dépôt dans les voies respiratoires

Modèle de la CIPR 1994

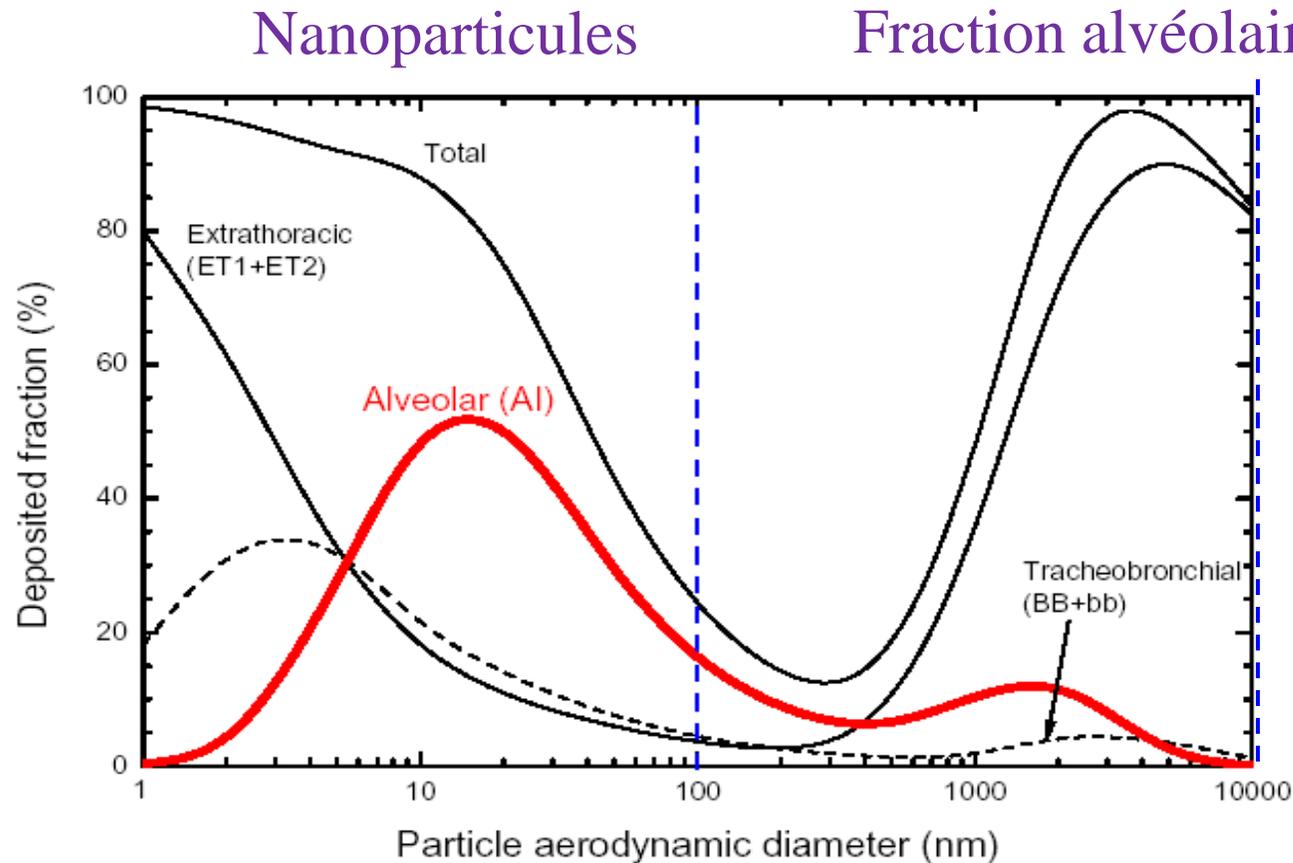


Epuration des voies aériennes thoraciques

- Escalator muco-ciliaire
=> Voies digestives
- Macrophage alvéolaire

Dépôt dans les voies respiratoires Modèle de la CIPR 1994

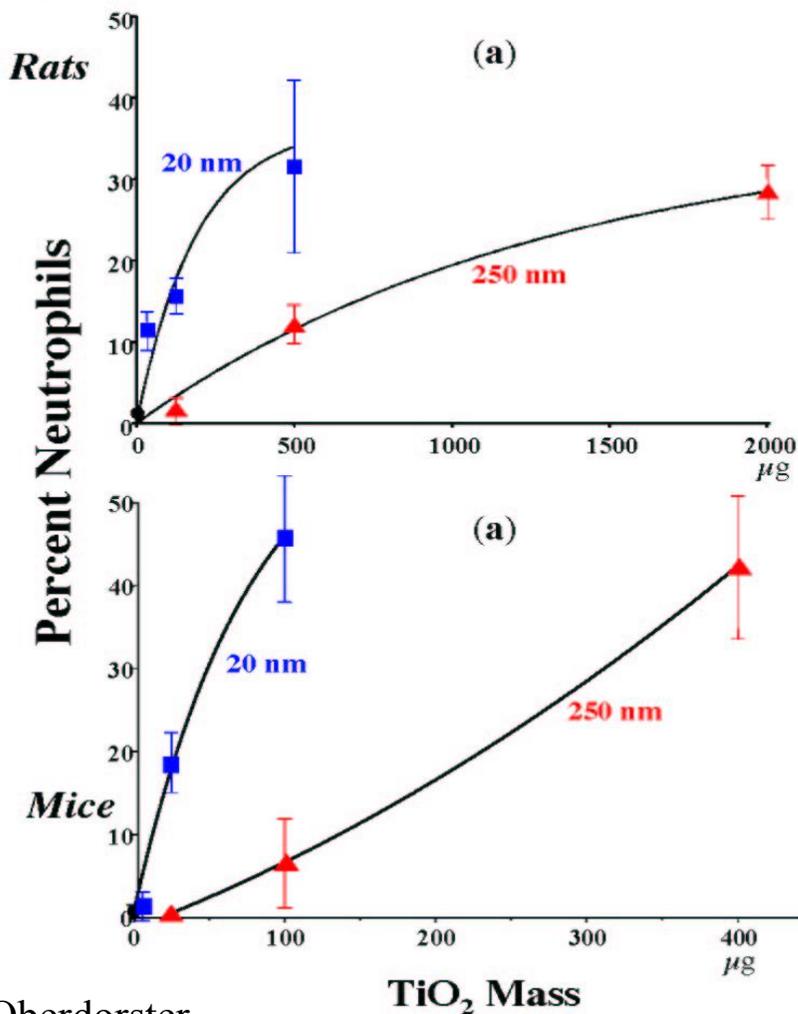
Norme EN 481 :
échantillonnage des aérosols
Fraction alvéolaire



Inflammation pulmonaire chez le rat après inhalation de TiO₂

DOSE EN MASSE

Figure 4

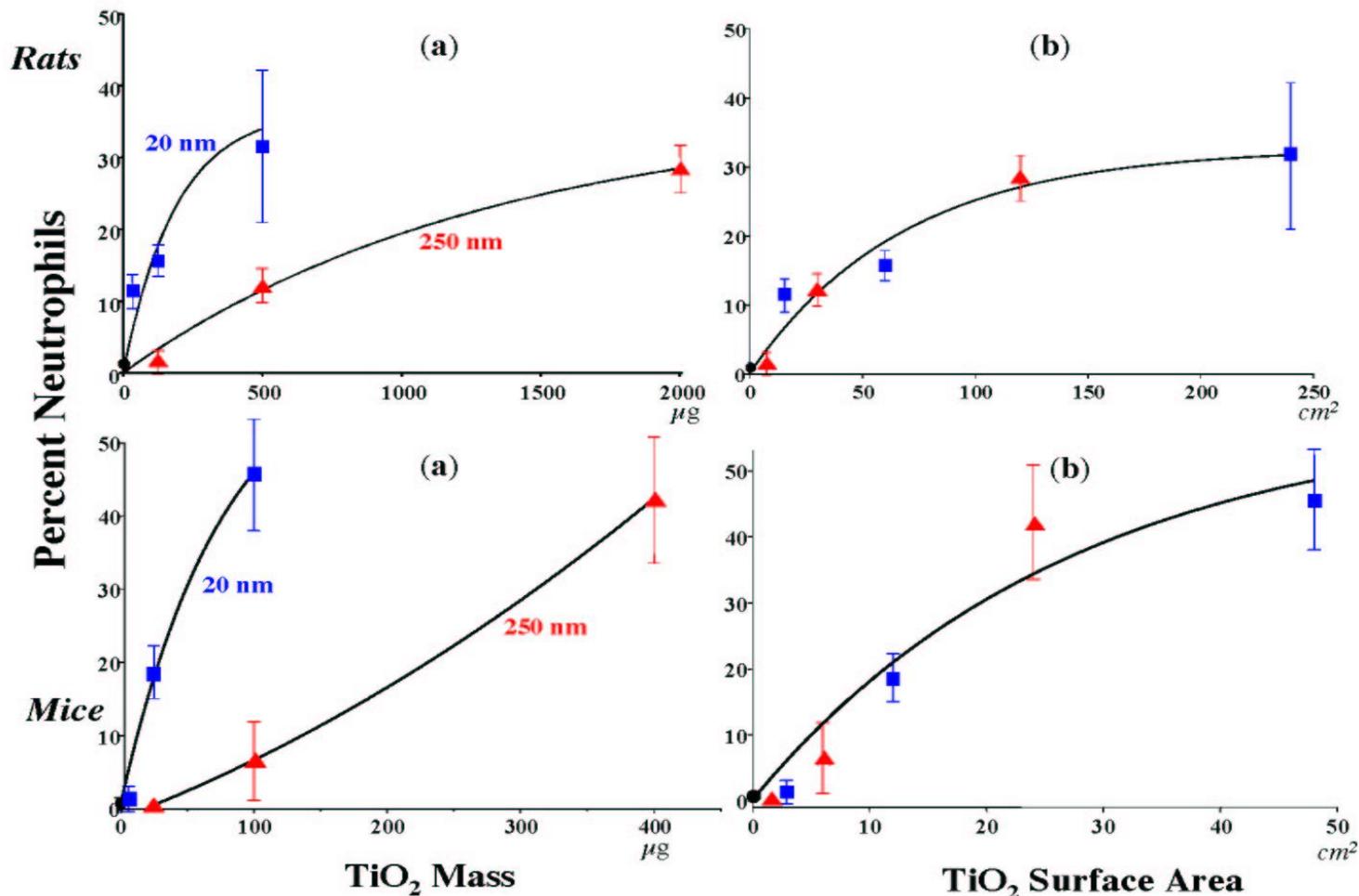


C'est la dose qui fait le poison mais la dose, c'est quoi ?

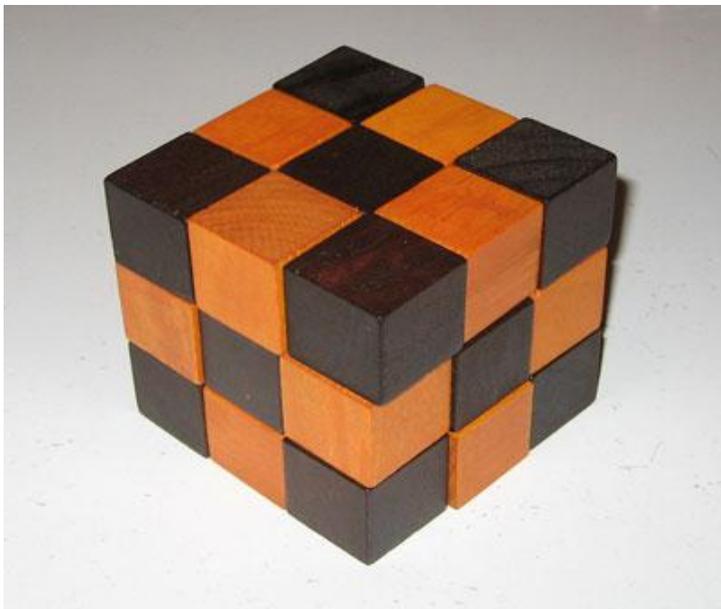
DOSE EN MASSE

DOSE EN SURFACE

Figure 4



L'importance de la surface

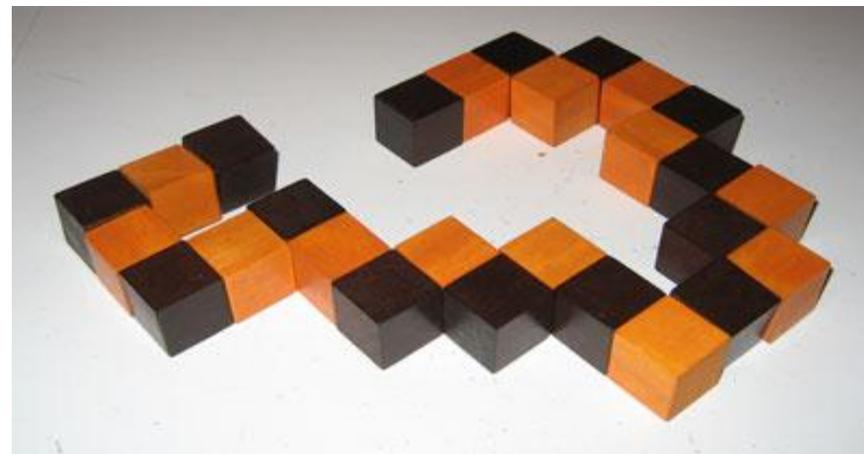


La surface totale
des 27 petits cubes est égale à
3 fois la surface du grand cube

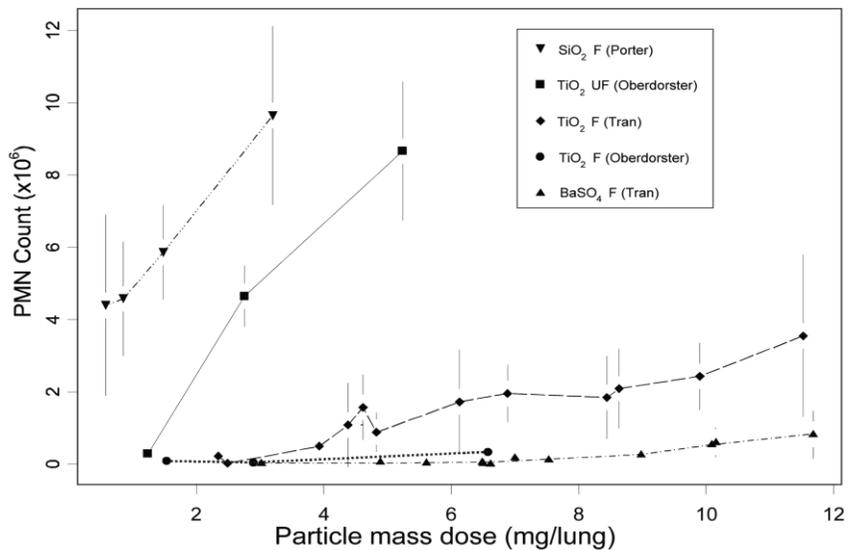
Surface augmentée

=> Réactivité augmentée ?

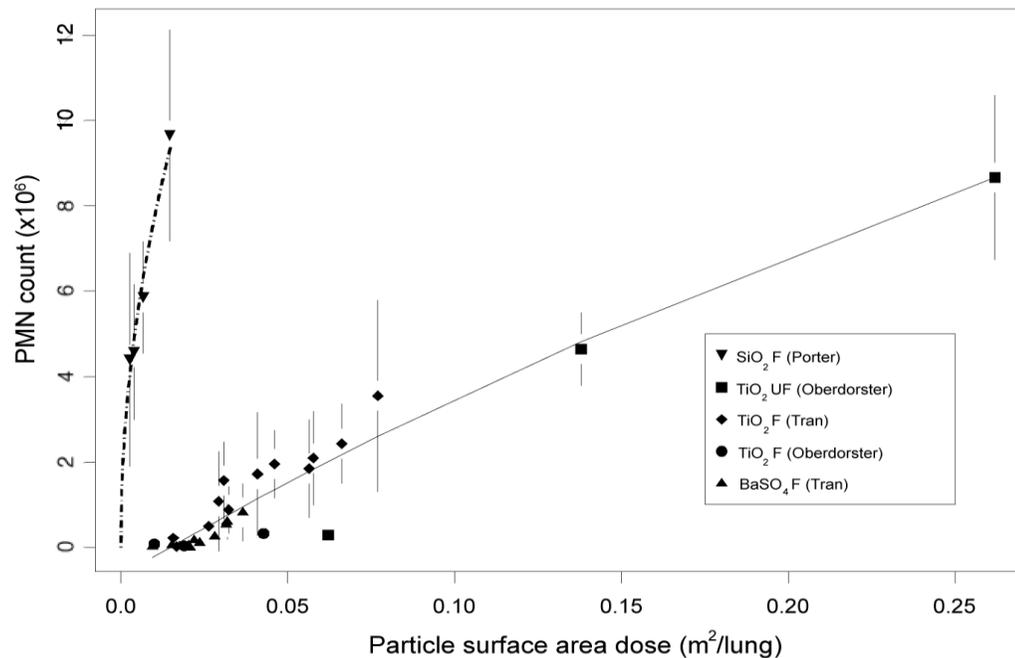
=> **Toxicité augmentée ??**



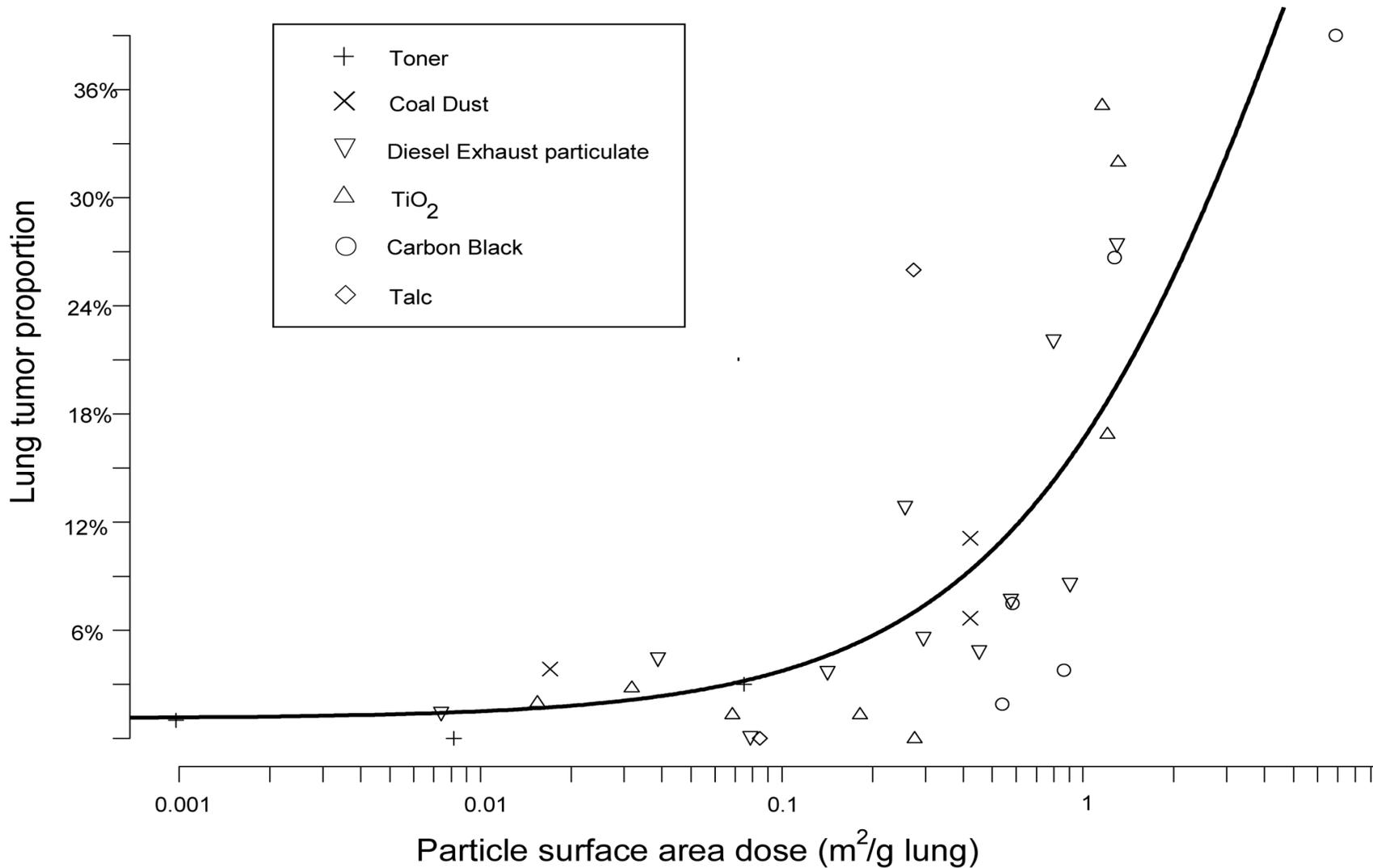
Rapport NIOSH sur le TiO₂ (2011)



Effets inflammatoires



Tumeurs pulmonaires



Très peu de données toxicologiques actuellement établies chez l'homme

Les données toxicologiques viendront principalement de

- L'expérimentation animale
- L'expérimentation in vitro

Données difficilement extrapolables à l'homme

Pas de dispositions réglementaires spécifiques pour le moment

Il n'y a rien à attendre de l'épidémiologie dans un avenir proche.

Risque = Toxicité X Exposition

Pas d'exposition => pas de risque

=> la maîtrise du risque, c'est la maîtrise de l'exposition

Dans le doute => principe de précaution Des moyens de prévention efficaces existent.

Limitation **ALARA** des expositions du personnel
et de l'environnement

- ⇒ Méthodes d'ingénierie,
- ⇒ Préférer les conditionnement sous forme liquide ou dans des pates
- ⇒ confinement statique et dynamique, captation à la source ...



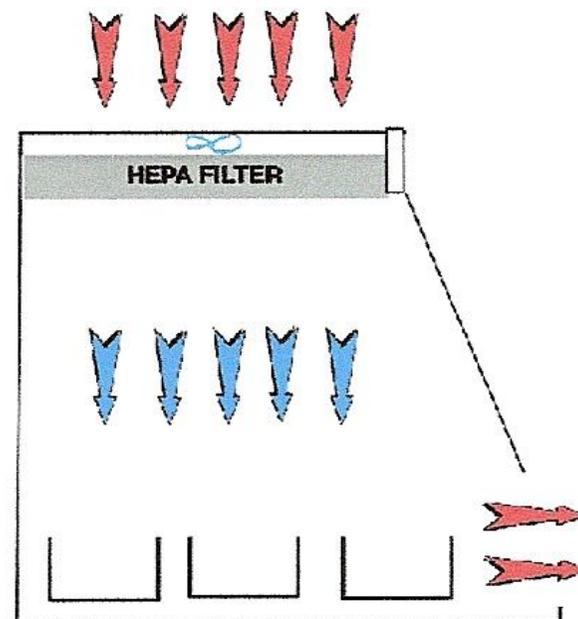
**Les méthodes efficaces pour les gaz
devraient être efficace pour les nanoparticules**

- ⇒ Filtration de l'air extrait
 - ⇒ Appareils de protection respiratoire, masques filtrants
- ⇒ Qu'en est-il de l'efficacité des médias filtrants ?

Fiche technique de hotte à filtre « très haute efficacité » (HEPA)

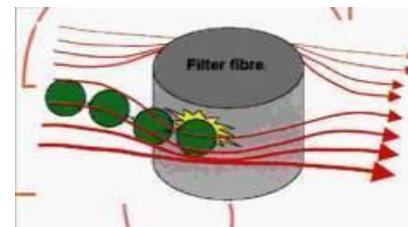
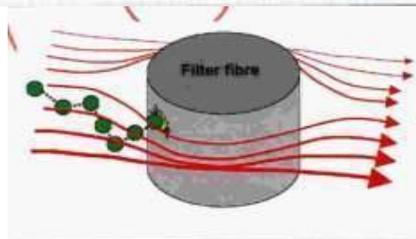
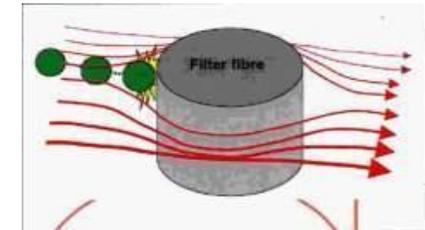
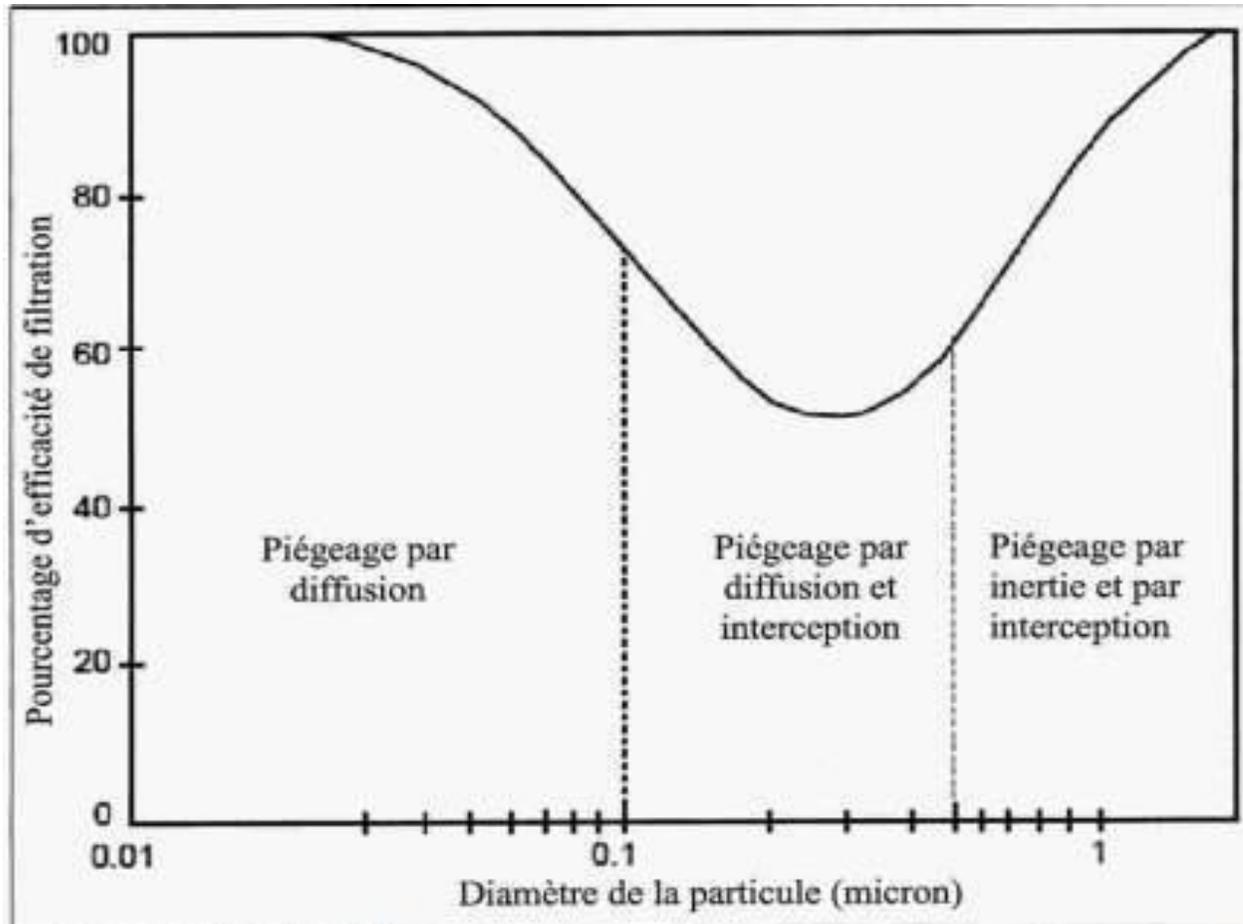
Points forts :

- **Hotte équipée d'un filtre HEPA** : efficacité de filtration 99,999% pour des particules supérieures à 0,3 microns
- Enceinte à poser **directement sur un plan de travail ou sur une table roulante optionnelle Mobicap**
- **L'option panneau arrière transparent** permet une visibilité plus importante des manipulations effectuées dans l'enceinte



Un filtre ne se comporte pas comme un tamis

La théorie de la filtration Confirmée par l'expérience



Caractérisation des expositions



SMPS

- Comptage en nombre
- Distribution granulométrique
- Surface totale développée

FMPS



CPC

Pas de quantification du risque

Identification des sources de NOAA
Evaluation de l'efficacité des moyens de prévention



ELPI



CPC

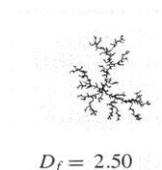
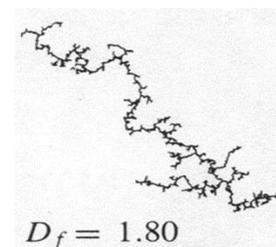
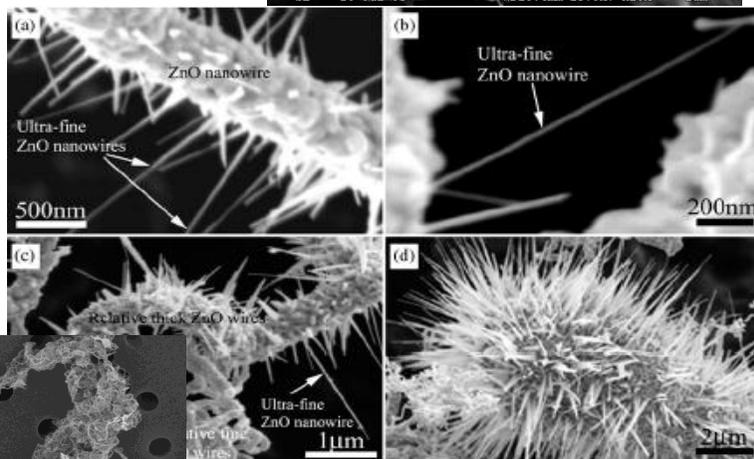
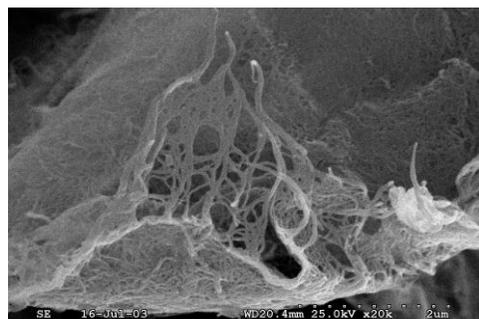


NSAM
Surface développée



NAS

Identification chimique ou par microscopie



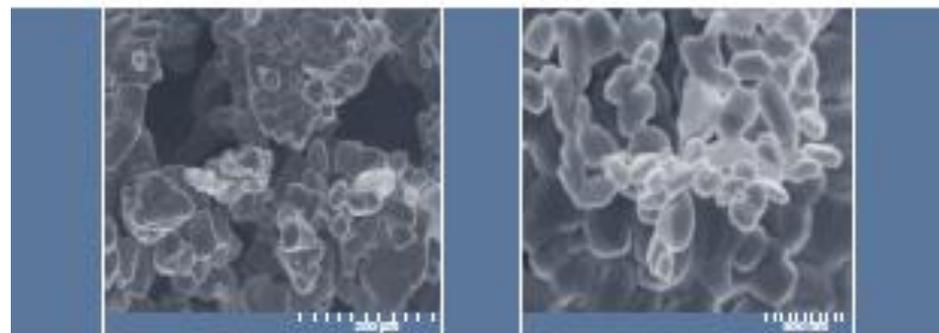
Recommandation pour des VLEP

TiO_2 fin: REL: 2,4 mg/m³

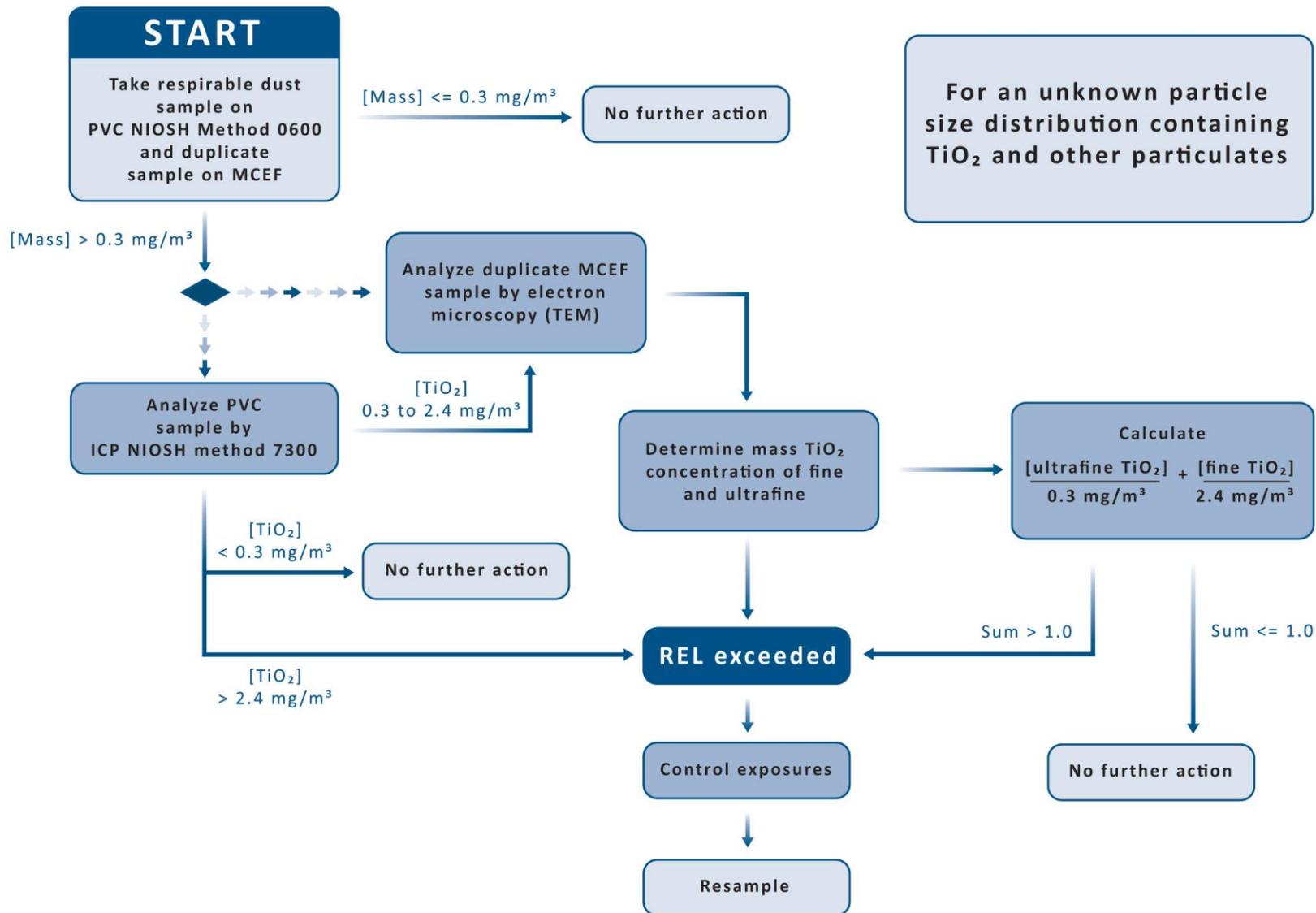
TiO_2 ultra: fin REL: 0,3 mg/m³

CURRENT INTELLIGENCE BULLETIN 63

Occupational Exposure to Titanium Dioxide



Stratégie de prélèvement proposée par le NIOSH pour le TiO₂



Peu de données toxicologiques établies

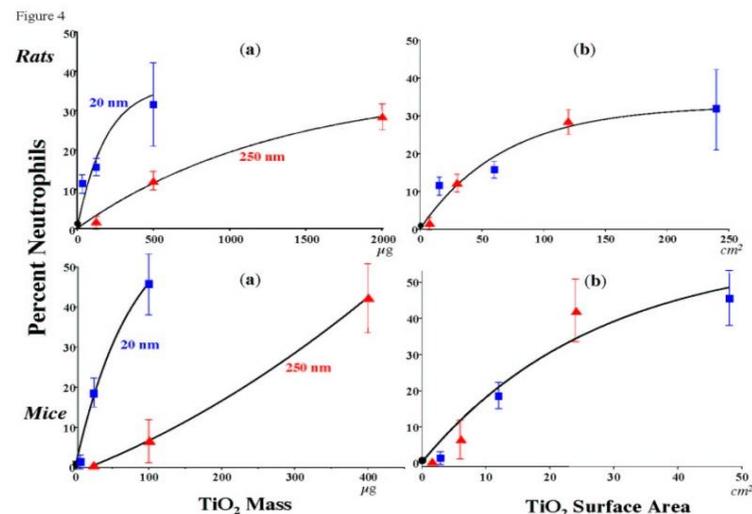
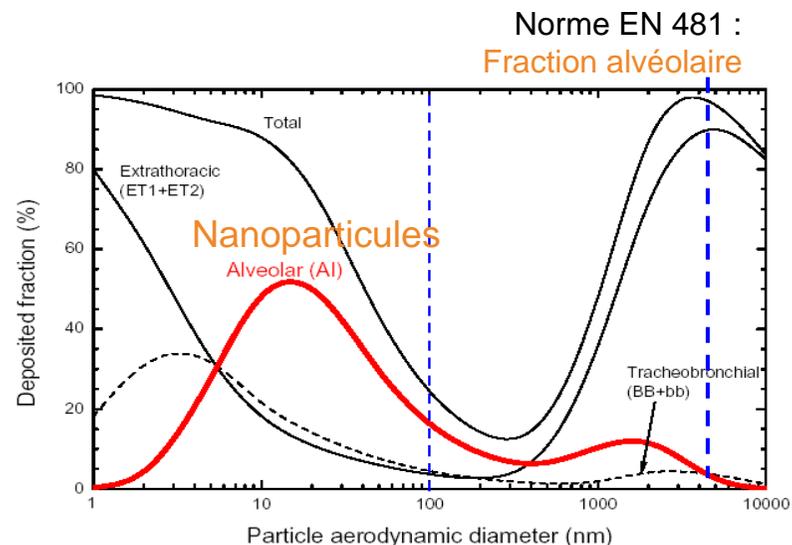
Les méthodes conventionnelles d'évaluation de l'exposition aux poussières sont inadaptées

Pas de consensus sur la métrologie et l'indicateur de dose adapté pour les nanoparticules

Peu de valeurs limites d'exposition ou de valeurs de référence

⇒ Nous sommes dans l'application du principe de précaution

- ⇒ Expertise
- ⇒ Responsabilité
- ⇒ Transparence
- ⇒ Traçabilité



Une situation qui n'est pas totalement inédite

Produits pharmaceutiques

Agents biologiques infectieux

Produits chimiques sans VLE

Stratégies de gestion du risque basées
sur une **évaluation qualitative**
ou **semi-quantitative**

Exemple : **Control banding**

Matrice conceptuelle de Control Banding (Maynard A.D. 2007)

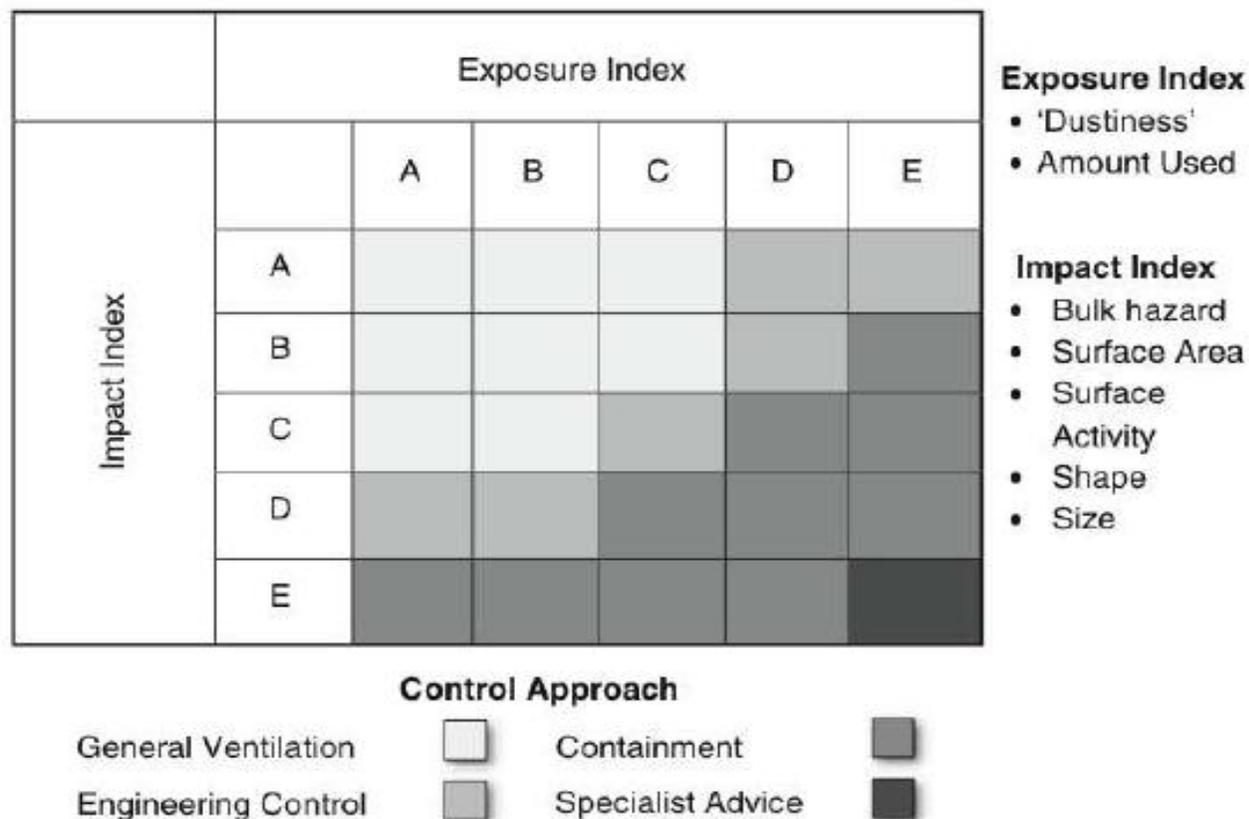


Fig. 7. Conceptual interpretation of how a control-banding type of approach might be applied to airborne engineered nanomaterials.

Control Banding ISO

Les bandes de maîtrise du risque sont obtenues par croisement des bandes de dangers et des bandes d'émission potentielle définies précédemment par les experts auteurs de ce travail.

| | | Bandes de potentiel d'émission | | | |
|------------------|-----|--------------------------------|------|------|------|
| | | PE1 | PE2 | PE3 | PE4 |
| Bandes de danger | BD1 | NM1 | NM 1 | NM 2 | NM 3 |
| | BD2 | NM1 | NM 1 | NM 2 | NM 3 |
| | BD3 | NM1 | NM 1 | NM 3 | NM 4 |
| | BD4 | NM 2 | NM 2 | NM 4 | NM 5 |
| | BD5 | NM 5 | NM 5 | NM 5 | NM 5 |

Tableau 3 : Matrice des classes de maîtrise à mettre en place au regard de la combinaison du niveau de danger et du potentiel d'émission

A chaque niveau de maîtrise correspondent des solutions techniques de prévention collectives à mettre en place au poste de travail. Elles se distinguent par le niveau de confinement qu'elles offrent à l'utilisateur.

- ▶ **NM 1** : Ventilation générale naturelle ou mécanique.
- ▶ **NM 2** : Ventilation locale : hotte d'extraction, hotte à fente d'aspiration horizontale, bras d'aspiration, table aspirante, etc.
- ▶ **NM 3** : Ventilation fermée : cabine ventilée, hotte de laboratoire, réacteur fermé avec ouverture fréquente.
- ▶ **NM 4** : Confinement total : systèmes fermés en continu.
- ▶ **NM 5** : Confinement total et examen par un spécialiste exigé : demander le conseil d'un expert.

Document normatif

En cours de développement

à l'ISO TC 229

- Loi de Grenelle 2 : 12 juillet 2010
- Décret du 17 Février 2012 :
- Arrêté du 6 aout 2012 : relatif au contenu et aux conditions de présentation de la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire
- Applicabilité : 1 janvier 2013
- Première déclaration avant le 01 mai 2013

- Déclaration on line à l'ANSES
- Seuil de déclaration: production, importation ou distribution de 100 g/an, proportion de « nano » > à 50 % en nombre
- Informations à déclarer:
 - Nom chimique
 - Formule chimique, N° CAS...
 - Taille moyenne écart type...
 - Distribution de taille en nombre
 - Etat d'agrégation agglomération, taille moyenne des agrégats agglomérats
 - Forme
 - Revêtement de surface
 - Présentation
 - En l'état, contenues dans un mélange sans y être liées, ou destinées à être rejetées dans des conditions normales...
 - Eventuellement, si disponibles: impuretés, état cristallin, surface spécifique, charge de surface

une offre globale R&D et services centrée sur l'hygiène industrielle

Protection exposition



Métrieologie des lieux de travail



Conseil - ingénierie



Recherche

Services



Métrieologie



Usages

INERIS

instn



Formation

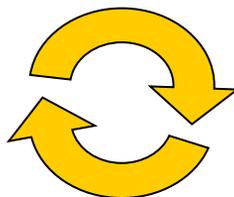


Gestion des situations accidentelles

Recherche



Expertise



Retour d'expérience



Services

- Un cercle vertueux
- Des résultats de terrain valorisés dans la R & D

Métrologie



- Métrologie des aérosols
- Monitoring des postes de travail
- Métrologie de terrain
- Mesure dans les fluides biologiques

Usages



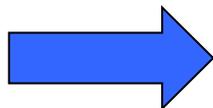
- Usure, vieillissement, corrosion
- Recyclage et traitements fin de vie

Protection - exposition



- Mesure de l'Exposition : compréhension du comportement des particules (agglomération, aérosolisation)
- Contrôle des équipements de protection collectifs et individuels
- Transport des nanoparticules dans l'environnement (ressources en eau)

Métrologie des lieux de travail



- au niveau des postes de travail
- dans l'environnement des installations
- contrôle et nettoyage des EPI

Conseil - Ingénierie



- conseil pour la conception et la sécurisation des postes de travail,
- diagnostics avant mise en service,
- participation aux travaux de normalisation

Formation



INERIS

instn

- Sensibilisation et formations certifiantes:
 - Opérateurs
 - Préventeurs
 - Services d'Intervention et de Secours (SDIS):
- Méthodes d'intervention en milieu « souillé »
- Salle de travaux pratiques (simulateur)

Contacts:

Directeur commercial : frederic.amblard@cea.fr

Conseiller médical : daniel.bloch@cea.fr