SPPPI PACA

Secrétariat Permanent
pour la
Prévention des Pollutions et des risques Industriels

Nanotechnologies, nanomatériaux
Quels enjeux sanitaires, environnementaux, et économiques ?
Éléments de réflexion

Table ronde n°1 : *de quoi parle-t-on ?*

- **Cédric Bourillet,**

Chef du Service Prévention des Nuisances et Qualité de l'Environnement,
Direction Générale de la Prévention des Risques
Ministère en charge de l'écologie (MEDDE)

- **Daniel Bernard,**

Expert scientifique,
plateforme Nanosécurité,
UIC

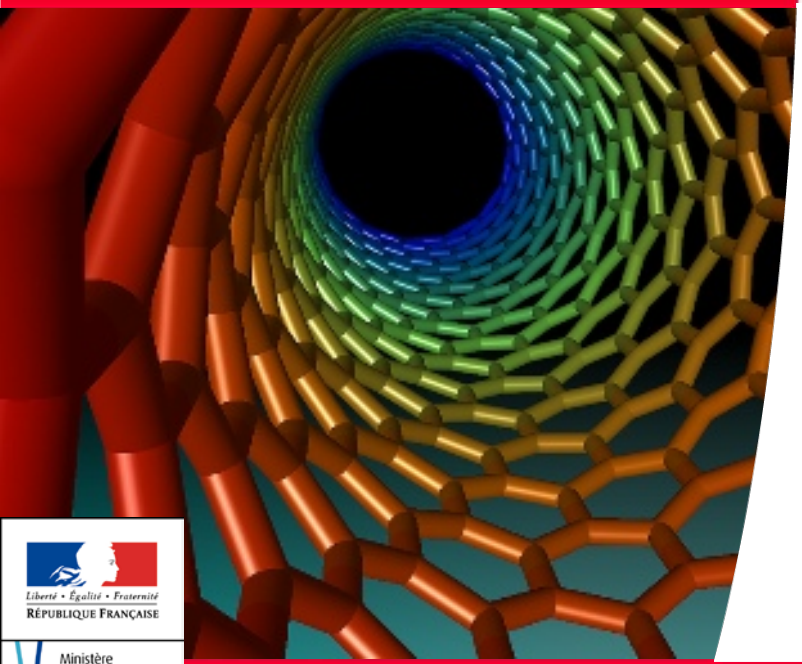
- **référent technique : Jérôme Rose,**

Directeur de recherche CNRS,
LABEX Sérénade,
CEREGE

Journée « nanotechnologies »

SPPPI PACA

8 avril 2015



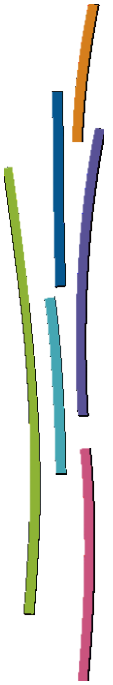
Cédric BOURILLET

Ministère de l'écologie, du développement durable et de l'énergie

Définitions

Nanotechnologies :

- Etude des phénomènes et contrôle de la matière à l'échelle nanométrique (1-100 nm) ou dès lors que les propriétés observées sont différentes de celles observées à plus grande échelle.
- Développement d'applications en lien avec ces propriétés.

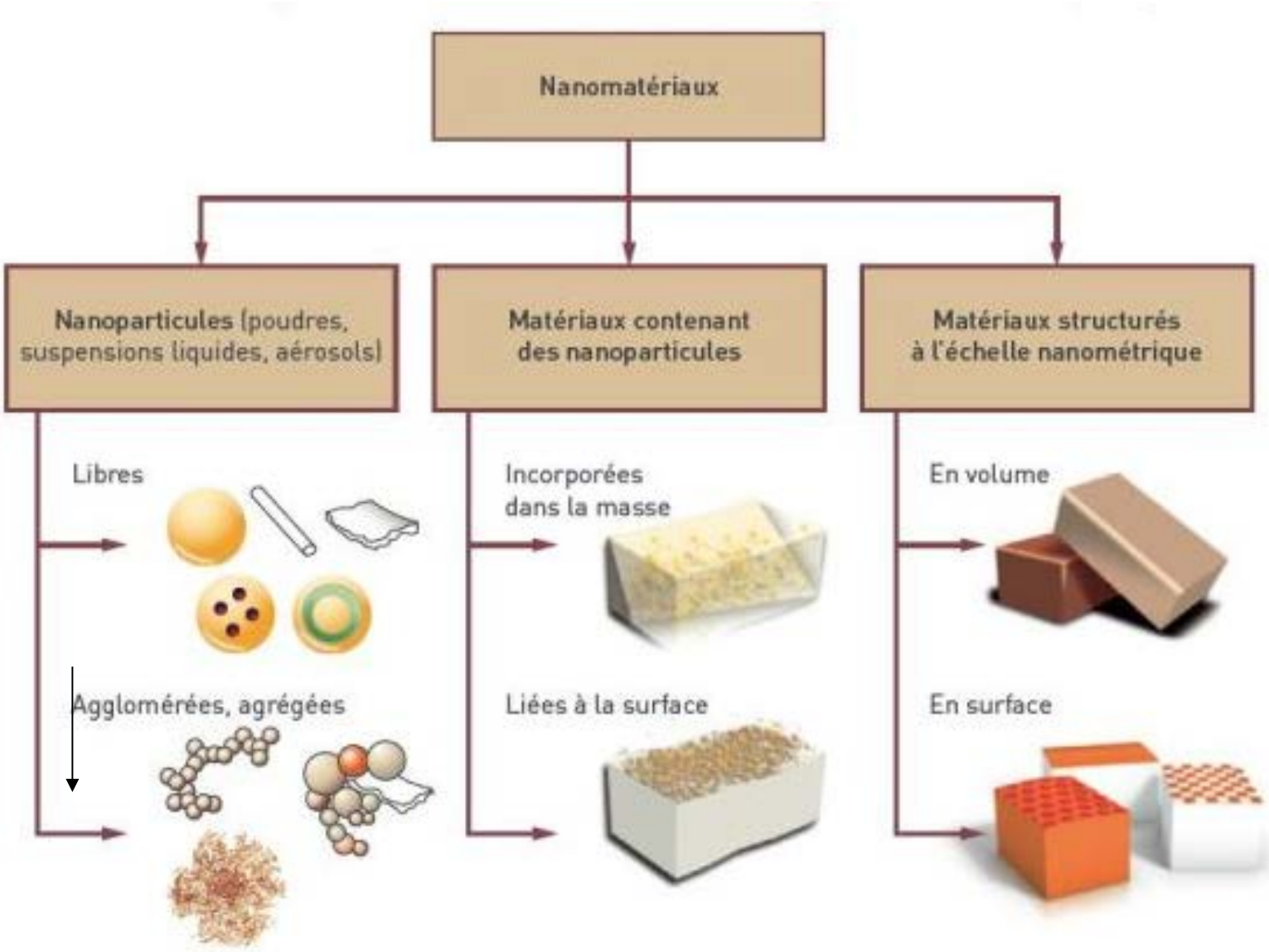




Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie

Définitions

Nanomatériaux :



Source : Hansen, 2007, adapté par INRS, 2012

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie

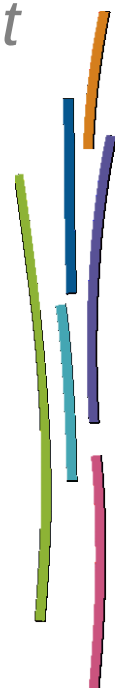
Définitions règlementaires en France et en Europe

- Recommandation de définition de la Commission européenne (2011) :

nanomatériau : « *un matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins 50 % des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm.*

Des cas spécifiques:
-*Protection environnement, santé, sécurité*
-*Fullerènes, graphène, nanotubes carbone*»

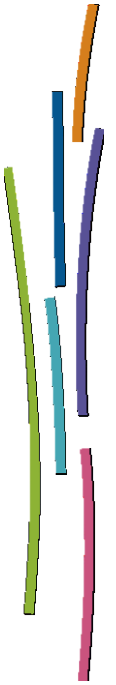
« *Tout matériau […] dès lors qu'il présente une surface spécifique en volume supérieure à 60 m2 /cm3* »



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie

Définitions règlementaires en France et en Europe

- Des définitions variables selon les règlements :
  - Décret n° 2012-232 relatif à la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire **:** "*substance […] fabriquée intentionnellement à l'échelle nanométrique…*" + seuil à 50%
  - Règlement Biocides (UE) n° 528/2012 : "*une substance active ou une substance non active, naturelle ou manufacturée….*" + seuil à 50%
  - Règlement Cosmétiques (CE) n° 1223/2009 : "*matériau insoluble ou bio-persistant, fabriqué intentionnellement et se caractérisant par une ou plusieurs dimensions externes, ou une structure interne, sur une échelle de 1 à 100 nm*". Pas de seuil
  - Règlements Novel Food - Infoconso : définitions en cours de révision
  - REACH : définition à intégrer (révision des annexes en cours)



- Révision en cours de la recommandation par la Commission Européenne :

  - 1 - 100 nm ?
  - taille des particules vs surface spécifique ?
  - distribution en nombre vs masse,
  - seuil de 50 % ?
  - matériaux nanostructurés ?...

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie

1ère partie

Nanotechnologies, Nanomatériaux, Nanoparticules: De quoi parle-t-on?

- **Une réglementation qui se cherche**
- **Tentatives de catégorisation et de classification**

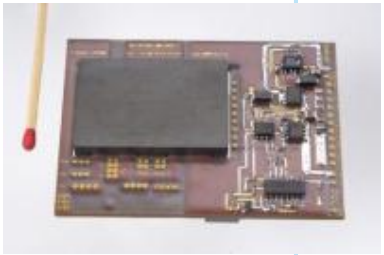
Nanotechnologies

Nanotechnologies

Nanodispositifs Nanosystèmes

Nanomatériaux

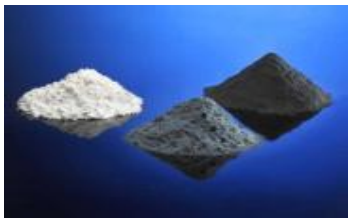
Nano électronique



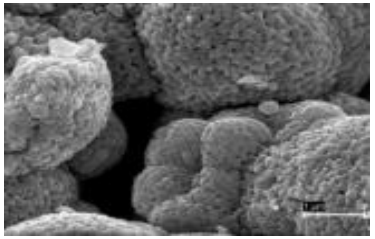
Nanorobots



Nano-objets



Matériaux nanostructurés



"Nano-Médecine"



Incertitudes :
- libertés individuelles,
- transhumanisme

Incertitudes :
-santé,
-sécurité
-environnement

Responsible Care®
OUR COMMITMENT TO SUSTAINABILITY

UIC union des industries chimiques

Catégorisation des nanomatériaux

Nanomatériaux

MATERIAUX NANOSTRUCTURES

Masse

Ia



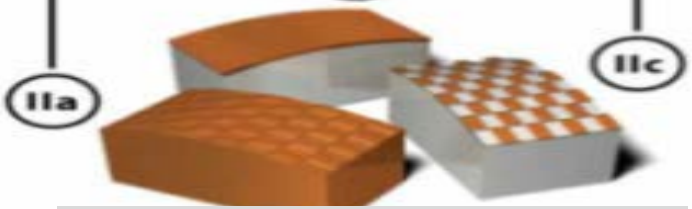
Ib

Une ou plusieurs phases

Surface

IIb

IIa



IIc

Film, surface ou film structuré

NANO-OBJETS

IIIa



Dépôt en surface

IIIb



Liquide

Suspension

IIIc



Solide

IIId



Aérosol

Hansen et al. Ecotoxicology, 2008,17, 438-447

Incertitudes sur les nanomatériaux

- **Une réglementation qui se cherche, mais REACH s'applique;**
- **Plus de 50 normes techniques publiées (AFNOR, CEN, ISO);**
- **Des méthodes de détection et de caractérisation qui progressent;**
- **Des études d'impact, sur la santé et l'environnement, discutées (nano-objets non caractérisés, protocoles non validés);**
- **Des données disponibles, à analyser, dans les dossiers d'enregistrement de produits industriels (OCDE-WPMN, REACH, US EPA-PMN,…);**

Table ronde n°2 :
Nanotechnologie une révolution ?

- **Daniel Bernard,** *Le développement des nanos*

Expert scientifique,
plateforme Nanosécurité,
UIC

- **Diane Braguer,** *Les applications en médecine*

Professeur de recherche en oncologie biologique et oncopharmacologie,
Aix Marseille Université,
Plateforme C'Nano

- **Grégory Brochard**, *les applications des nano en région PACA*

Directeur technique
Allios

- ***référent technique : Jérôme Rose,***

Directeur de recherche CNRS,
LABEX Sérénade,
CEREGE

2ième partie

Nanotechnologies: une révolution ?

- *Les orientations de la Recherche pour le développement des nano-objets*

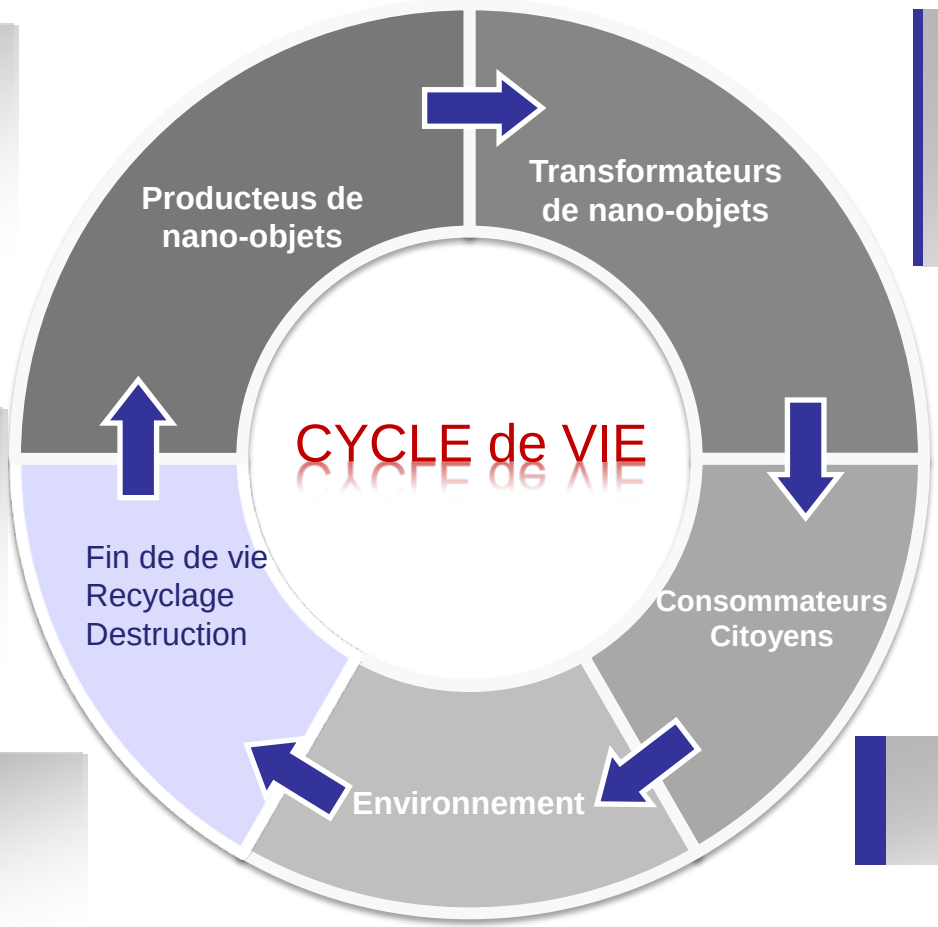
Approche intégrée du cycle de vie

Nano-objets "plus sûrs par leur conception et leur procédé

Méthodes de détection d'identification, de caractérisation,

Dissémination dans l'environnement
Broyage
Combustion

Toxicologie
Ecotoxicologie



Formation
Expertise
Audit
Conseil

Relargage
Abrasion
Usinage
Aérosolisation

Explosivité
Inflammabilité

Hygiène industrielle

Responsible Care®
OUR COMMITMENT TO SUSTAINABILITY

UIC
union des industries chimiques

Voies de progrès sur les nano-objets

Encore des incertitudes sur les dangers et les expositions,

Mettre en place un cadre réglementaire et normatif qui repose sur des données scientifiques et technologiques objectives,

Générer des données

Catégorisation

Développer les centres de compétences

Maîtriser les risques

Prévention - Protection

Gérer le cycle de vie

Assurer la traçabilité

Améliorer la transparence pour établir la confiance

Développement Responsable

Responsible Care®
OUR COMMITMENT TO SUSTAINABILITY

union des industries chimiques UIC

Centre de Recherche en Oncologie biologique et Oncopharmacologie

Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

Faculté de Pharmacie Aix-Marseille Université

Nanomédecine et Cancer

Pr Diane Braguer

NanoSciences Provence - Alpes - Côte d'Azur

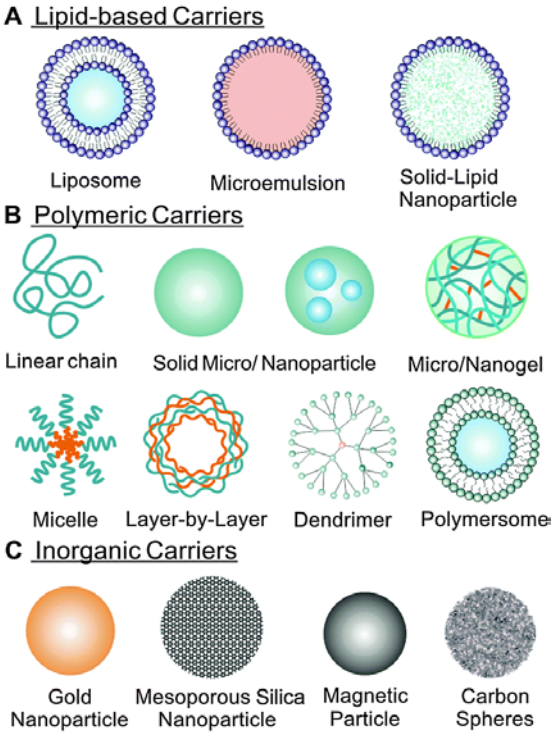
Centre de Recherche en Oncologie biologique et Oncopharmacologie

Inserm

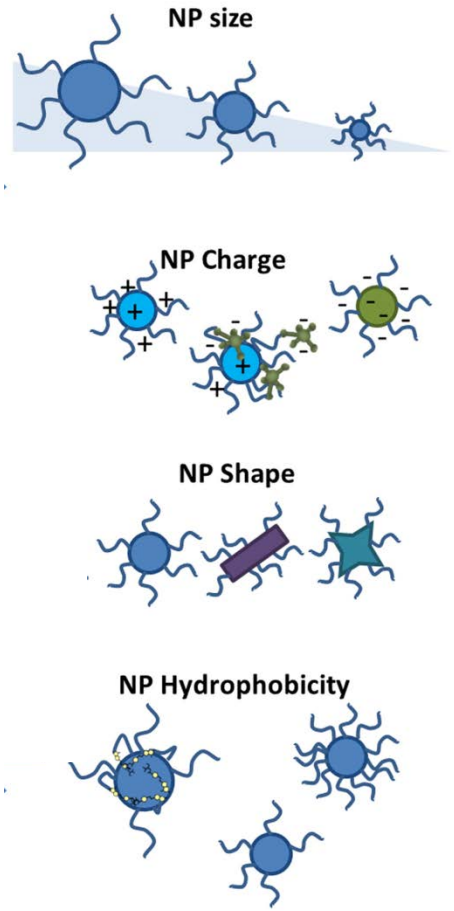
Nanomatériaux

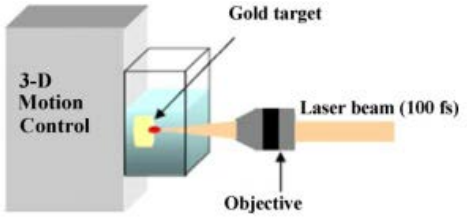
Centre de Recherche en Oncologie biologique et Oncopharmacologie

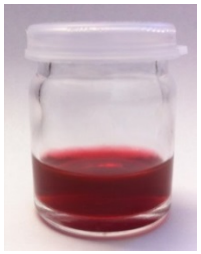
Nombreux



Propriétés spécifiques et modulables





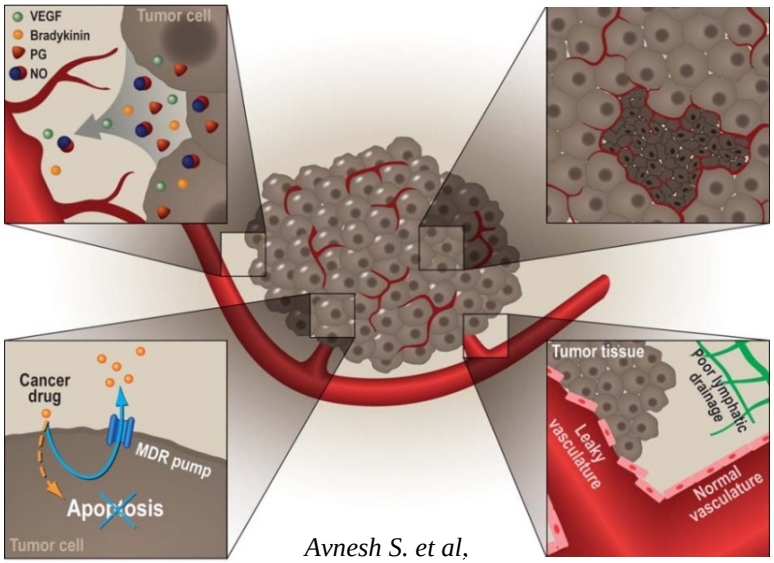


Nanomédecine et cancer

Centre de Recherche en Oncologie biologique et Oncopharmacologie

La tumeur

Angiogenèse tumorale **Hétérogénéité tumorale**

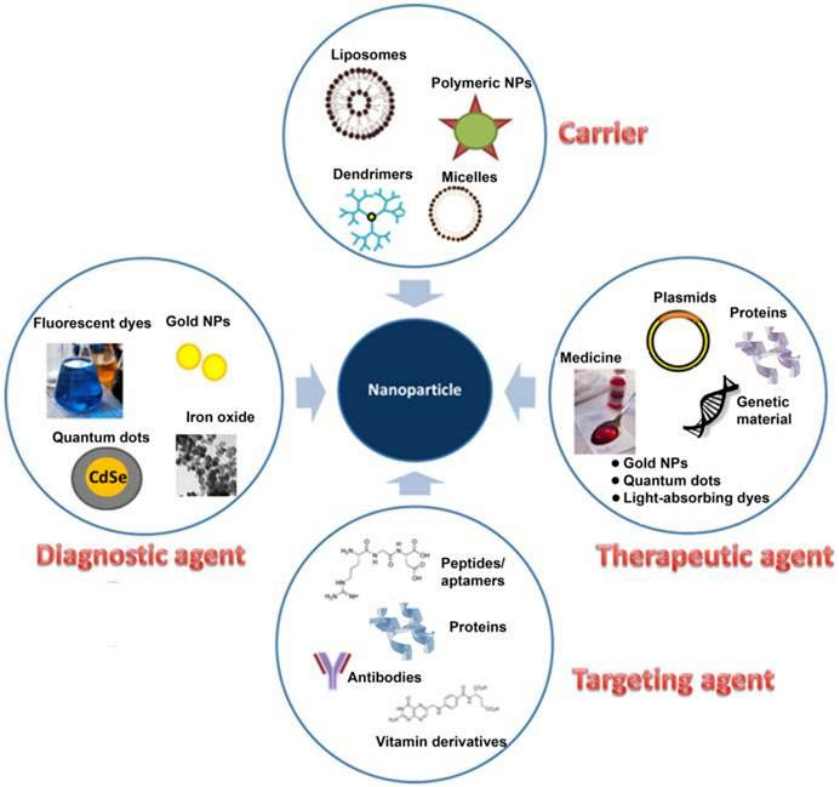


Avnesh S. et al, 2013

Résistance aux anticancéreux

Défaut d'accumulation des anticancéreux

Nanomédecine



Les médicaments anticancéreux

- Manque de sélectivité pour le tissu tumoral
- Difficulté à franchir certaine barrières physiologiques
- Molécule hydrophobe / Excipient toxique

Nanomédecine

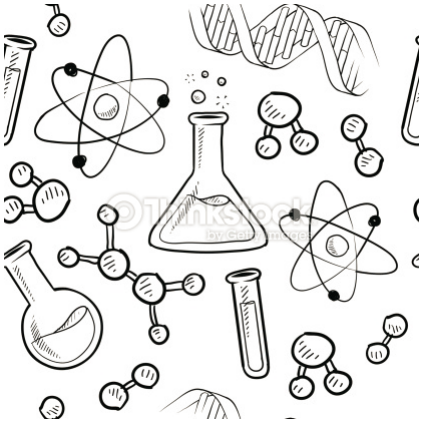
Centre de Recherche en Oncologie biologique et Oncopharmacologie

Echelle nano

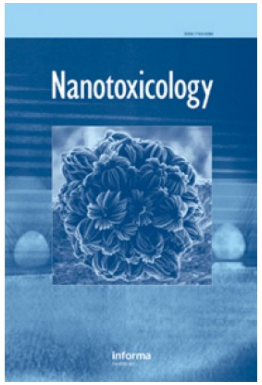
Reproductibilité
Rendement



Industrialisation



LIMITES





In vitro / In vivo
Absence de Guideline

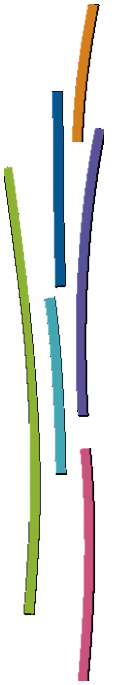
Quels contrôles?
Avant et Après administration à l'homme

Table ronde n°3 :
Nanoparticules : quelles expositions ? Pour le travailleur ? Pour les populations ? Pour l'environnement ?

- **Cédric Bourillet,** *Prévention des Nuisances et Qualité de l'Environnement,* (MEDDE)
- **Daniel Bernard,** *Expert scientifique, plateforme Nanosécurité,* UIC
- **Jérôme Rose,** *Directeur de recherche CNRS, LABEX Sérénade, CEREGE*
- **Grégory Brochard,** *Directeur technique Allios*
- **Raphaël Chevallier,** *ingénieur Prévention & inspecteur du travail, DIRECCTE PACA*
- **José Cambou,** *France Nature Environnement Secrétaire nationale de la fédération France Nature Environnement et Pilote de son réseau Santé Environnement,*
- **Thierry Orsière,** *Directeur de recherche en toxicologie, IMBE*
- **Mélanie Auffan,** *Chargée de recherche, CEREGE*

Comment gère-t-on ces risques ?

- **Un contexte d'incertitude scientifique**
- **Enjeux économiques**
- **Des signaux d'alerte**
- **Une grande diversité et des situations complexes**

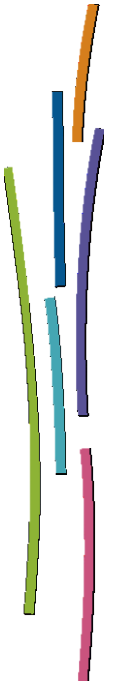


Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie

Comment gère-t-on ces risques ?

→ **Lors du Grenelle de l'environnement, consensus pour :**

- l'organisation d'un débat public sur les nanotechnologies,
- la déclaration obligatoire des substances à l'état nanoparticulaire pour:
  - mieux connaître ces substances et leurs usages,
  - disposer d'une traçabilité des filières d'utilisation,
  - collecter des données pour évaluer les risques et informer le public.



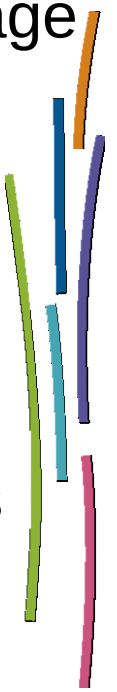
En 2014 : 1 700 déclarants, 10 400 déclarations, 400 000 t mises sur le marché
+ Exploitation des données par l'INVS, l'INRS, l'ANSES, l'INERIS

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie

Comment gère-t-on ces risques ?

→ **Les réglementations européennes :** des exigences spécifiques pour les formes « nano » des substances

- Règlement Biocides : évaluation spécifique, étiquetage
- Règlement Cosmétiques : notification, étiquetage
- Règlements Novel Food - Infoconso : évaluation spécifique - étiquetage
- REACH : enregistrement dès 1 t, rapport sur la sécurité chimique dès 10 t
- Etude d'impact de la Commission pour des mesures de transparence



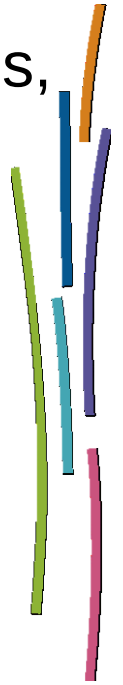
Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de l'Écologie, du Développement durable et de l'Énergie

Comment gère-t-on ces risques ?

→ **Les plans d'action nationaux**

- PNSE3 (2015-2019) :
  - Evaluation de exposition dans les denrées alimentaires,
  - Renforcement du corpus réglementaire européen,
  - Propositions classifications sur la base des dangers,
  - Développement de valeurs limites dans les milieux,
  - Etude cycle de vie et déchets des activités « nano »,
  - Poursuite des travaux de recherche.
- Feuille de route de la conférence environnementale :
  - Cadre méthodologique pour la surveillance environnementale,
  - Proposition d'une stratégie européenne pour l'étiquetage des produits de consommation courante et la restriction des produits dangereux en contact avec la peau.



3ième partie

Nanoparticules quelles expositions ?

Pour les travailleurs, pour les populations, pour l'environnement ?

- Comment mieux connaitre les risques
- Plateforme NanoSécurité du CEA (Grenoble)

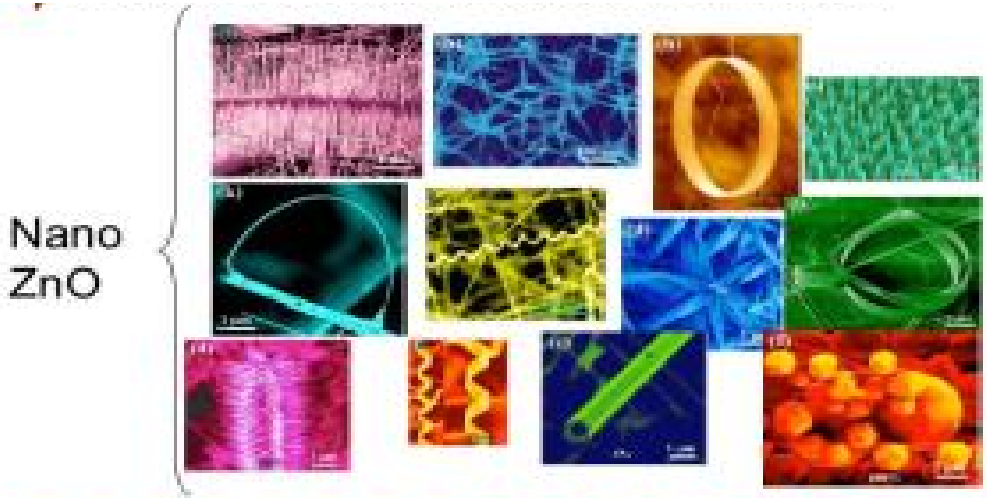
6iè programme cadre européen

nanoSAFE — Safe production and use of nanomaterials

CEA (Project leader)
24 partenaires , dont CNRS, INERIS, INSERM, ARKEMA, BASF, P&G,…

Risque = Danger x Exposition

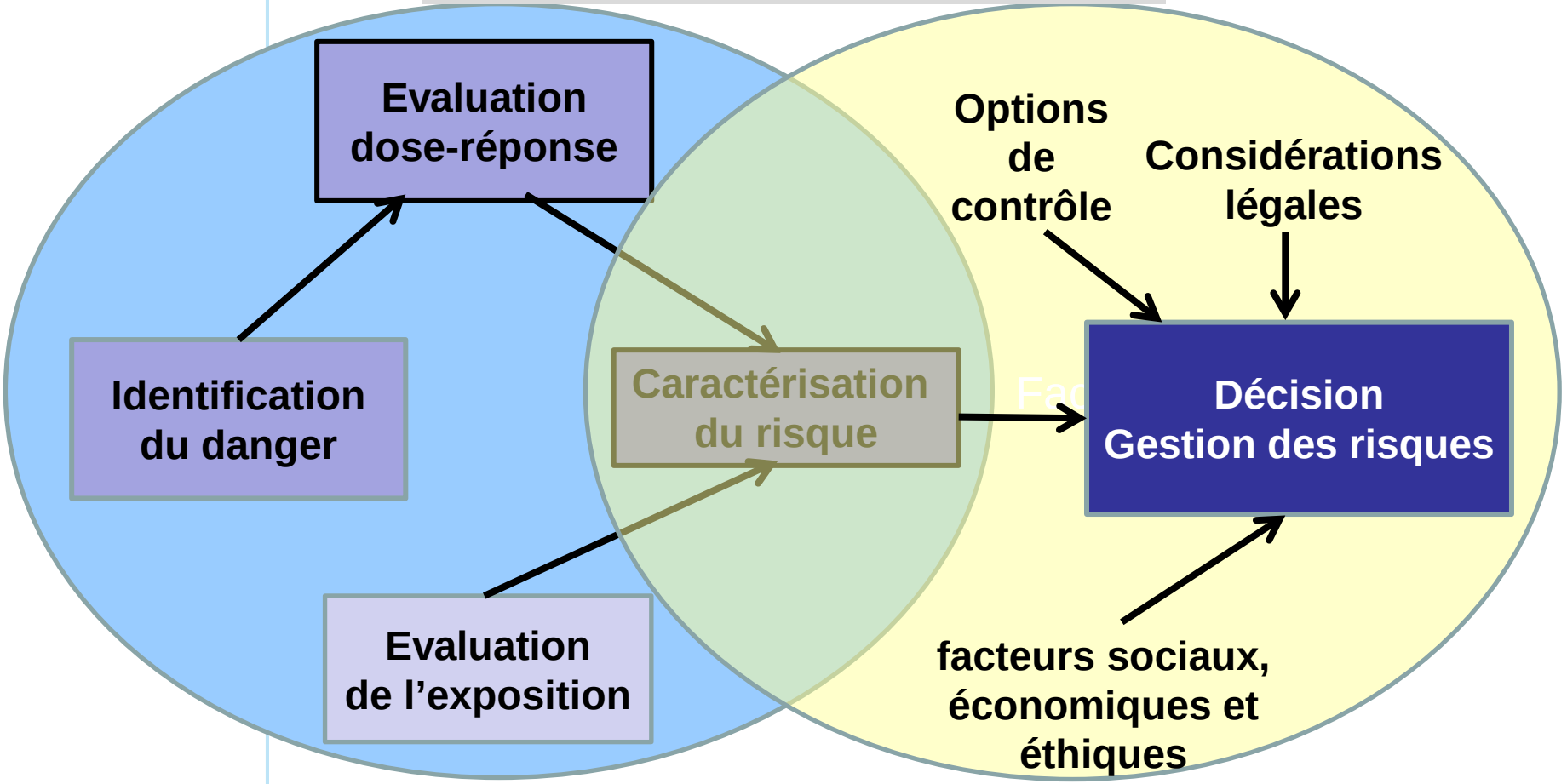
Risque → 0 ; Danger → ? ; Exposition → 0



Une exposition → 0 rend le risque acceptable quel que soit le danger

Maîtrise du risque

NORME AFNOR XP ISO/TS-12901-1



Evaluation des risques | **Gestion des risques**

Hiérarchie du contrôle du risque

Norme AFNOR ISO/TS 12901-1

- **Elimination**
- **Substitution**
- **Enceintes de protection / Isolation**
- **Contrôles d'ingénierie**
- **Contrôles administratifs**
- **Equipements de protection individuelle**



European Commission

Working Safely with Manufactured Nanomaterials

Guidance for Workers

European Commission

Guidance on the protection of the health and safety of workers from th potential risks related to nanomaterials at work

Guidance for employers and health and safety practitioners

Employment, Social Affairs and Inclusion

Les nanomatériaux

Sécurité au travail



- **Avis de l'Afsset**
- **Rapport d'expertise collective**
- **Annexes**

afsset

Juillet 2008

Guide de bonnes pratiques

Nanomatériaux et HSE

Mars 2009

Responsible Care®
OUR COMMITMENT TO SUSTAINABILITY

UIC

Une approche globale de la nanosécurité

FROM RESEARCH TO INDUSTRY
cea tech

Quelques chiffres

- 2000 m² de laboratoires
- 7 salles dédiées à la formation
- 25 M€ investis
- 150 personnes



Expertise médicale et biologique



Toxicologie Ecotoxicologie



Formation



Services aux entreprises

Recherche & Développement





Nanotec







Detection Mesures Caractérisation Surveillance

Modélisation Simulation



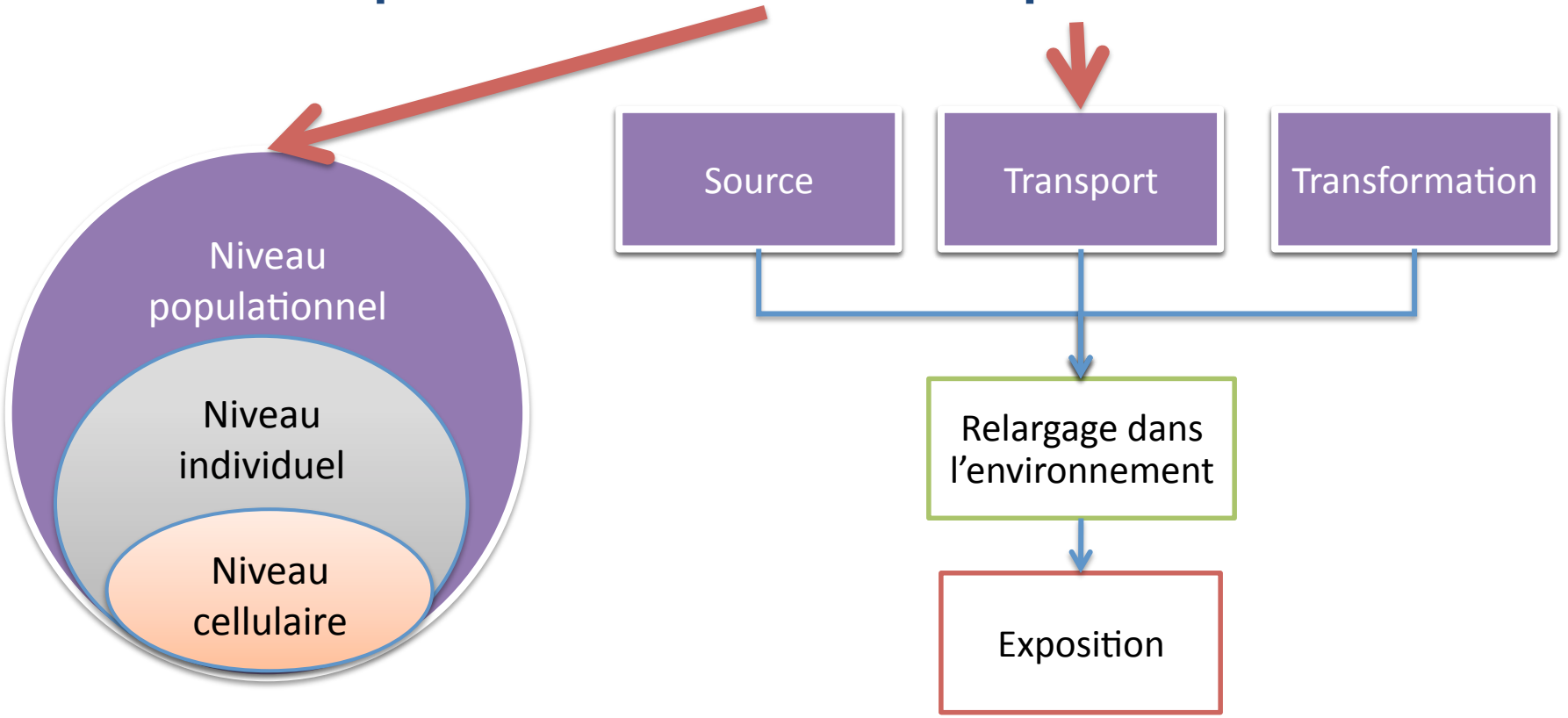


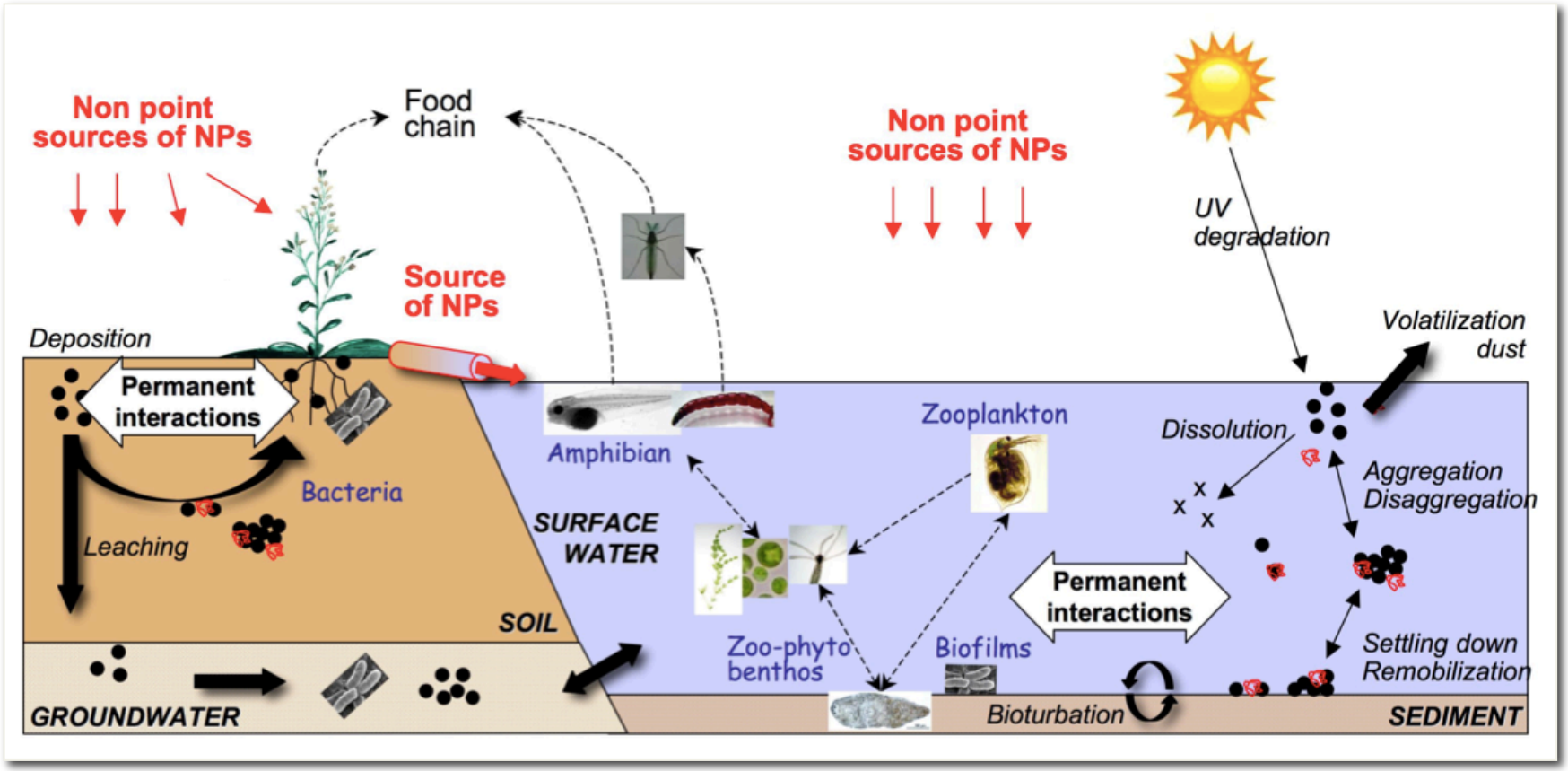
Intervention

PNS
PLATE-FORME NANO SÉCURITÉ

Cycle de vie et évaluation du risque

Risque = toxicité x exposition

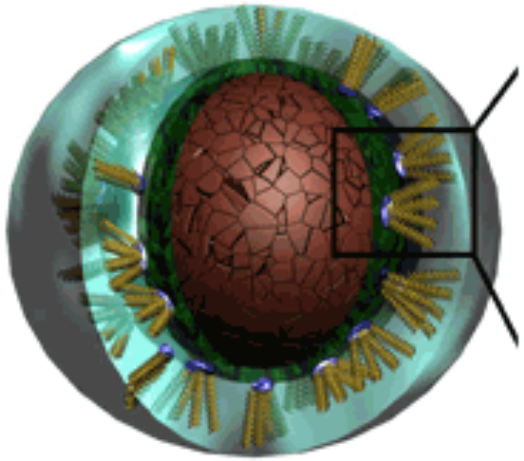




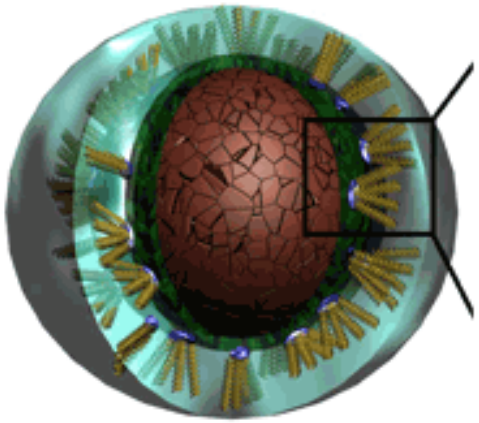
Auffan et al. 2012. Encyclopedia of nanotechnology. Springer

Nanomatériaux

- Dans de nombreux cas les nanoparticules sont modifiées en surface avant d'être incorporées dans les produits



Contexte: comment aborder le risque? Peux-t-on extrapoler les résultats obtenus sur des nanomatériaux aux cas réels (produits commercialisés)?

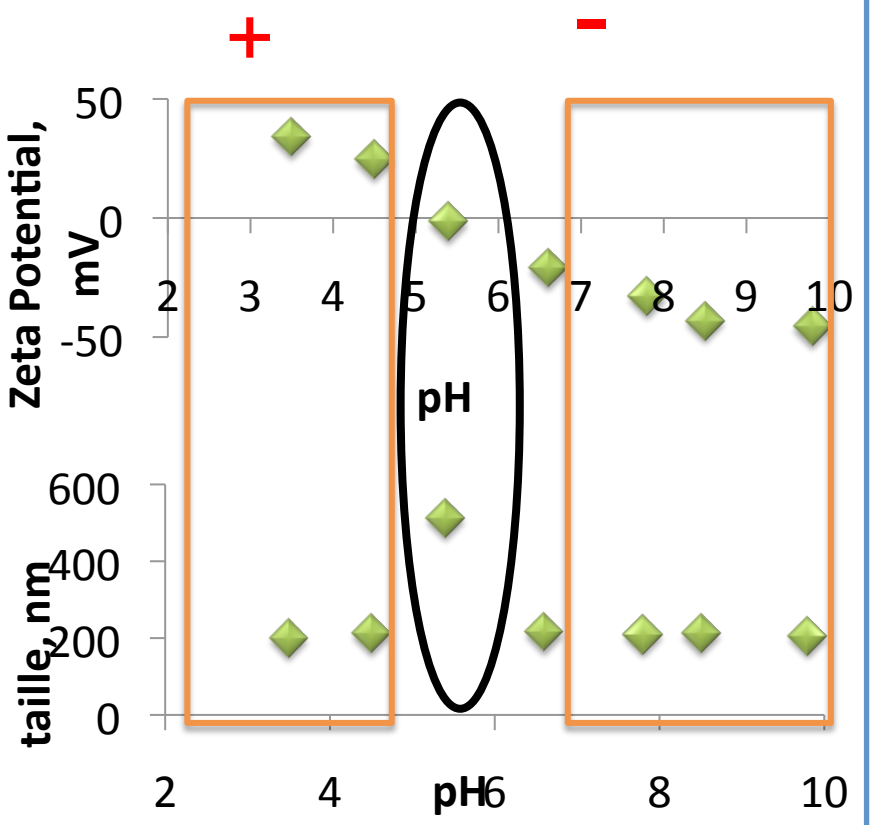




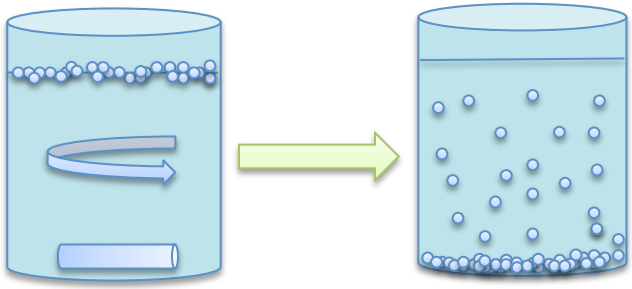
Dans de nombreux cas les NMs sont modifiés en surface avant incorporation dans les produits

TiO_2 nanoparticules *vs* nanomatériaux

TiO_2 nanoparticules



TiO_2 nanomatériaux



Poudre
Hydrophobe

3 phases:
Phase hydrophobe
Phase stable
Depos

Pas facile à prédire

Safe(r) and Ecodesign Research and Education applied to NAnomaterial DEvelopment

"The new generation of materials safer by design"

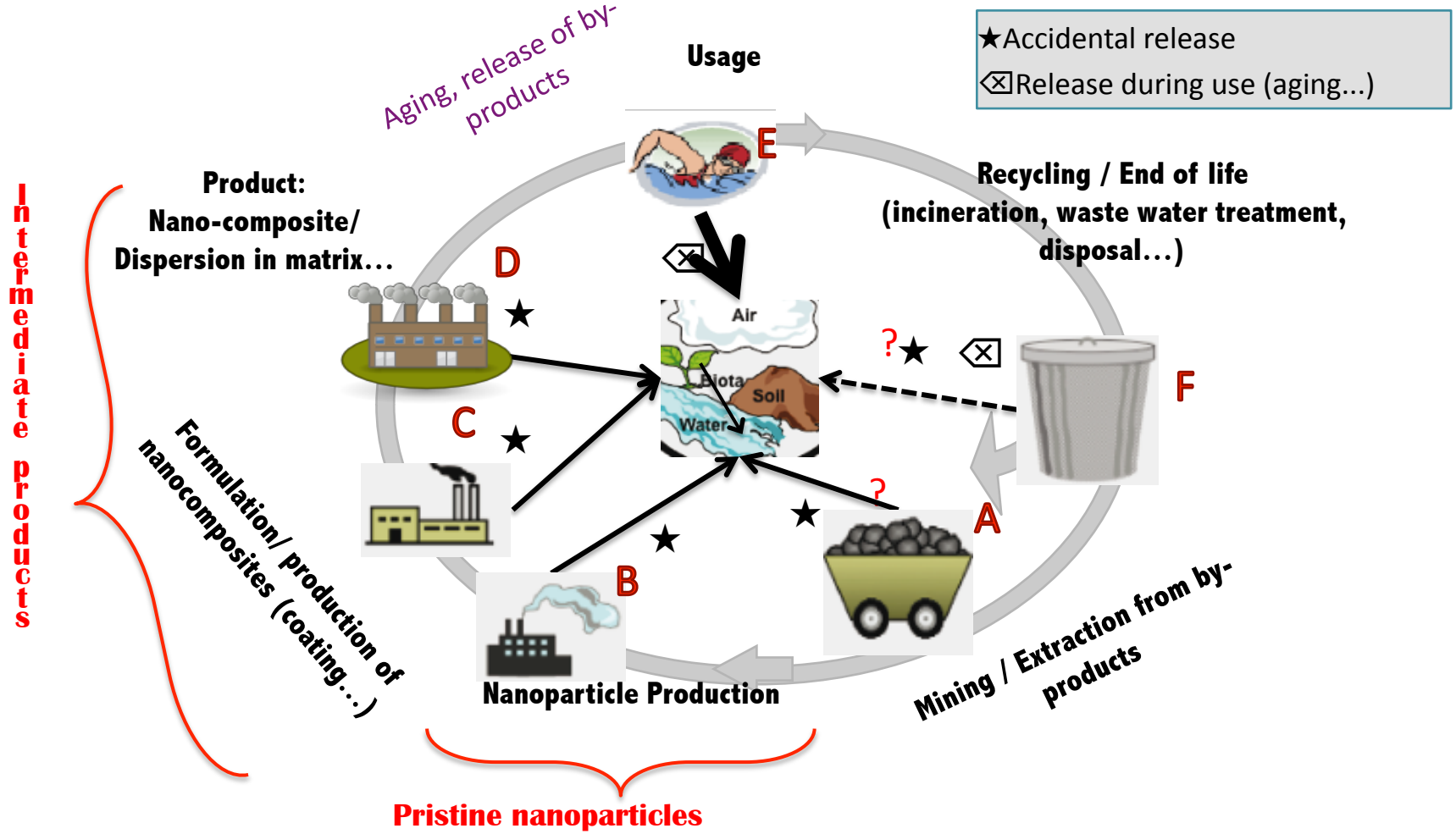


Coordination CEREGE:
Directeurs : JY Bottero, J Rose
Directeur adjoint: A Masion

Administratrice: S.Bonifay
Vulgarisation et coordination scientifique: C. de Garidel

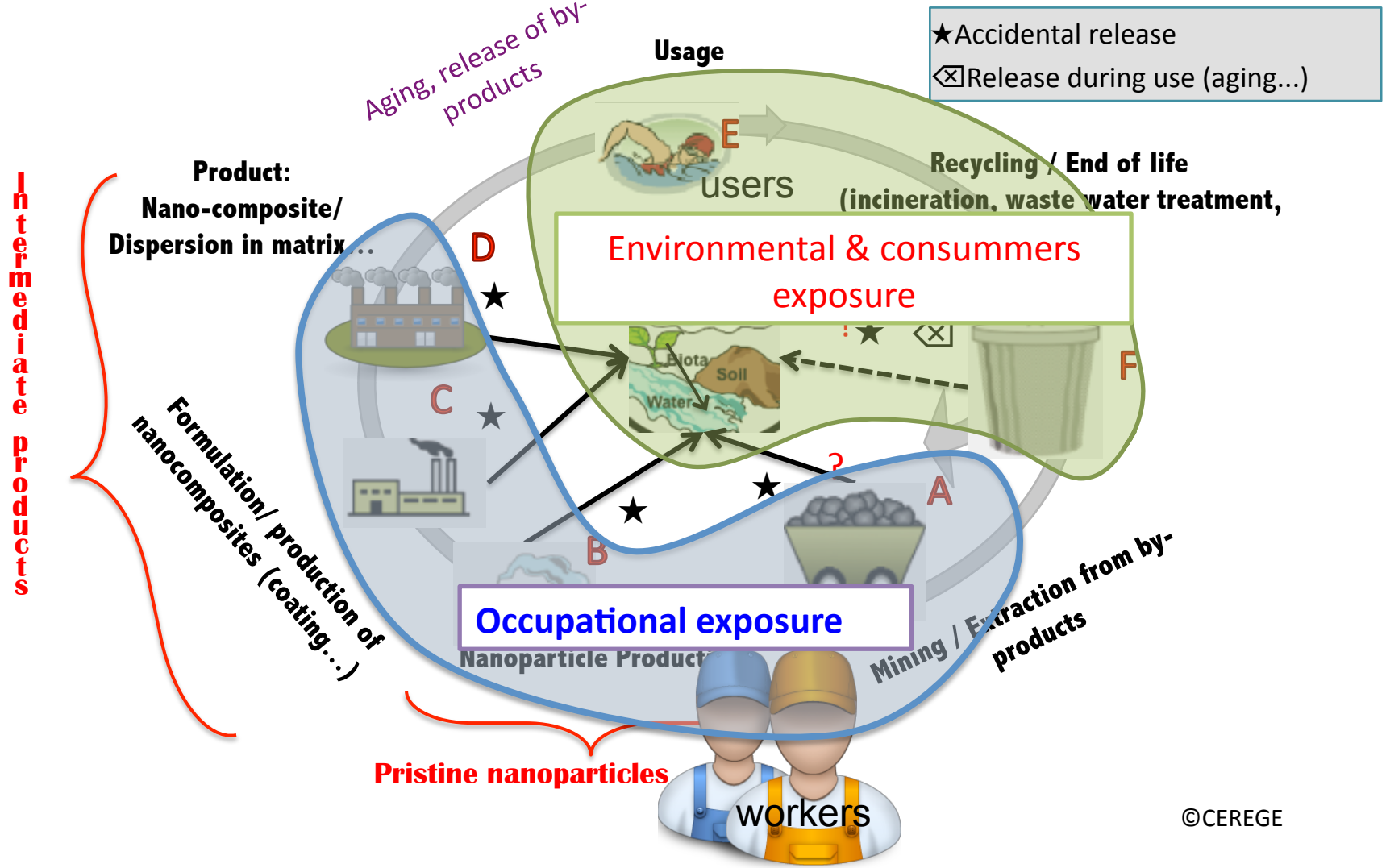
Investissements d'avenir (ex grand emprunt)

Exposure through value chain of products : reconciling pristine/coated NM approaches



©CEREGE

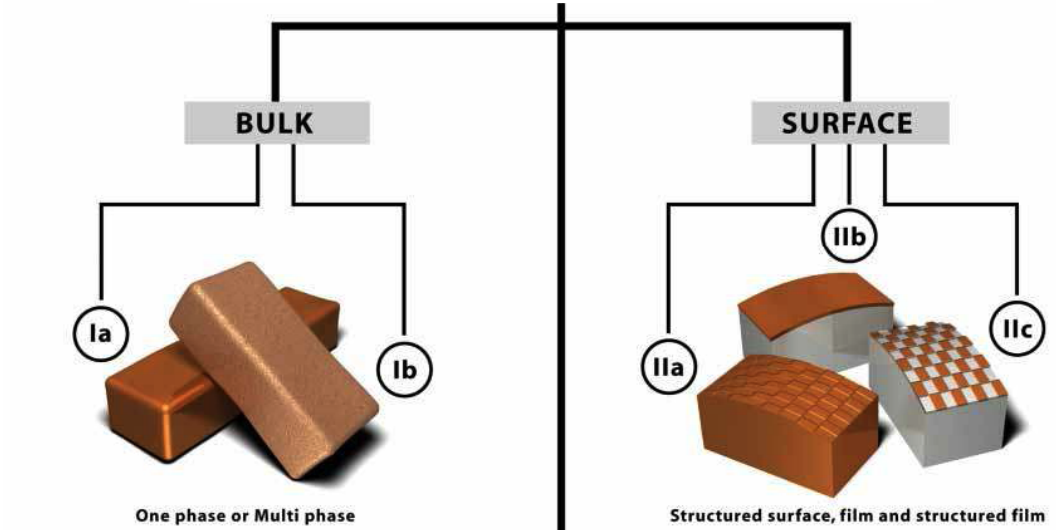
Exposure through value chain of products : reconciling pristine/coated NM approaches



Nanoproducts v.s nanomaterials

- Nanomaterials: one dimension
  < 100nm
- Nanoproducts: 9 categories:

From Hansen, 2007



Example n°1: Self-cleaning cement

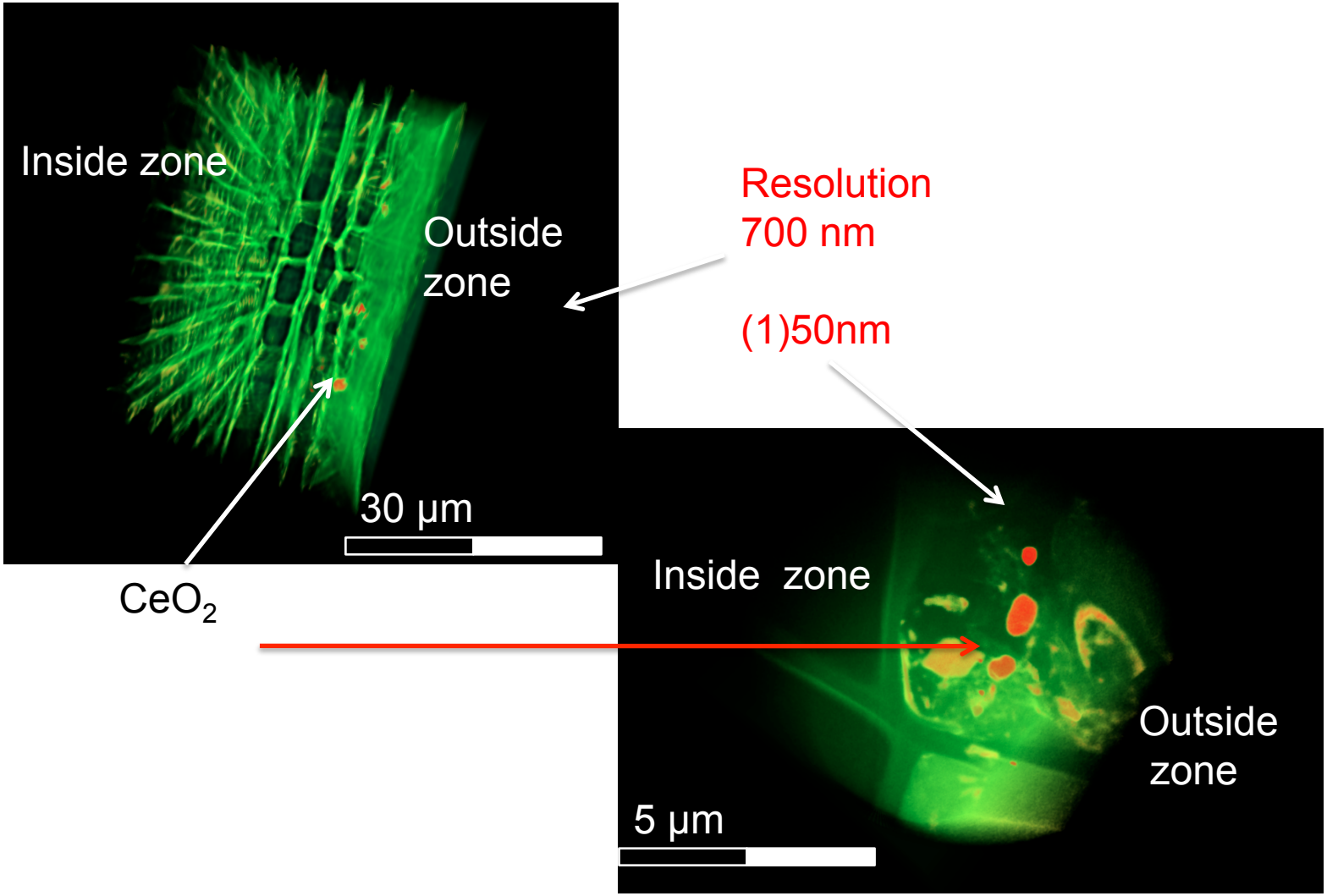
Example n°2: $NanoCeO_2$-composite in outdoor paint

Example n°3: Sunscreens

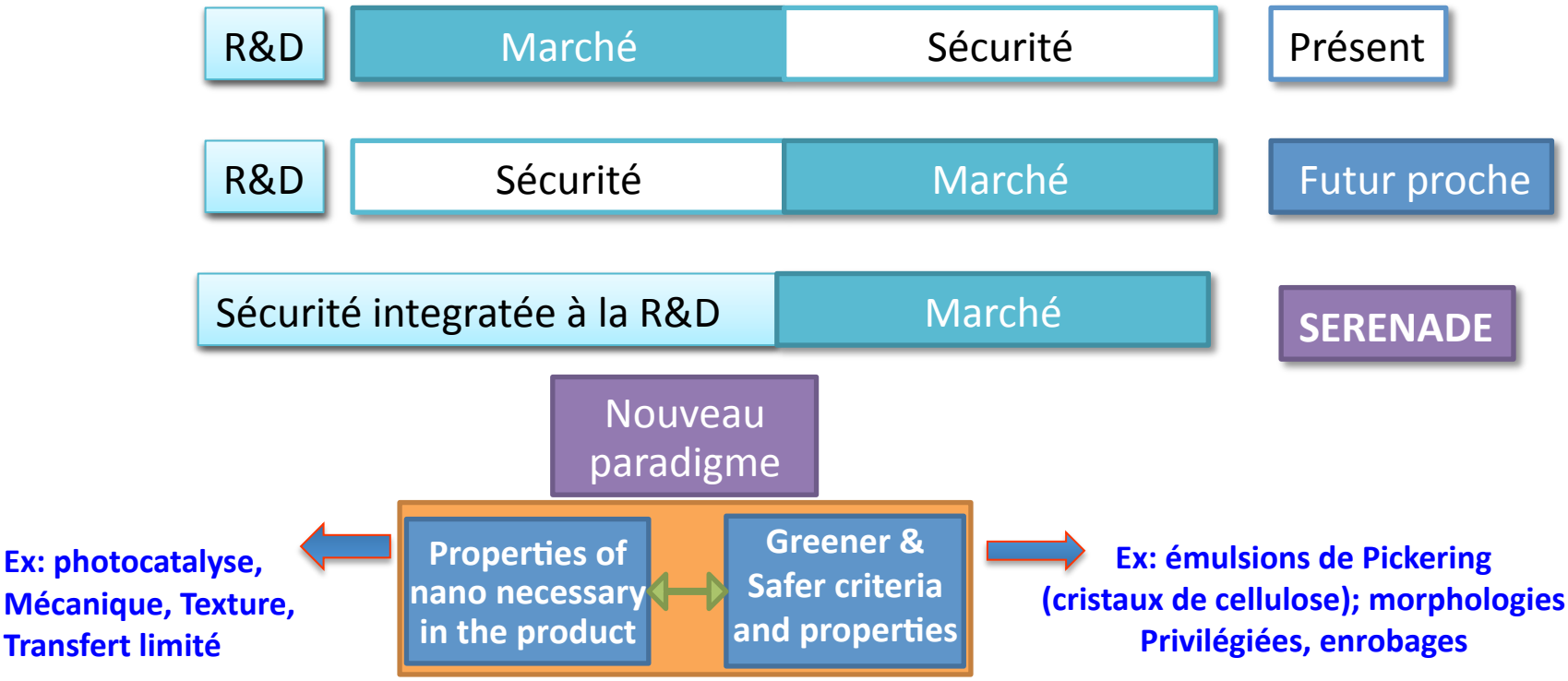
Example n°4: NanoSi-composites

From Hansen et al, 2007©

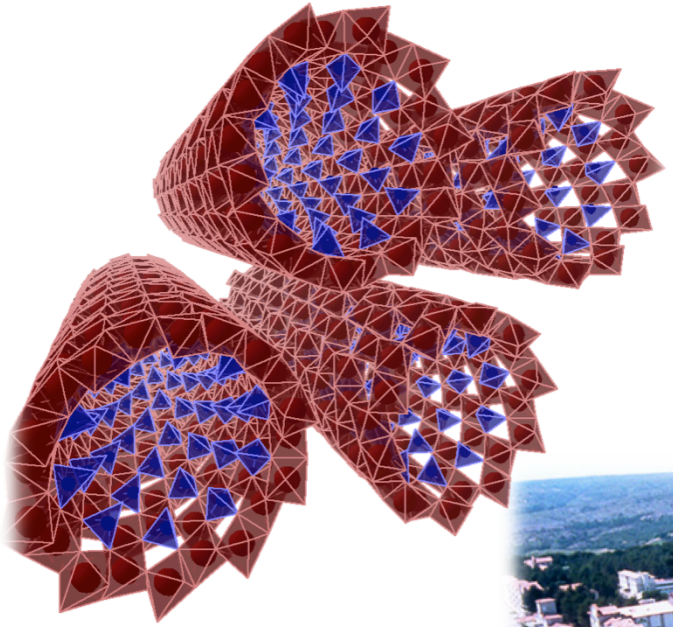
3D imaging

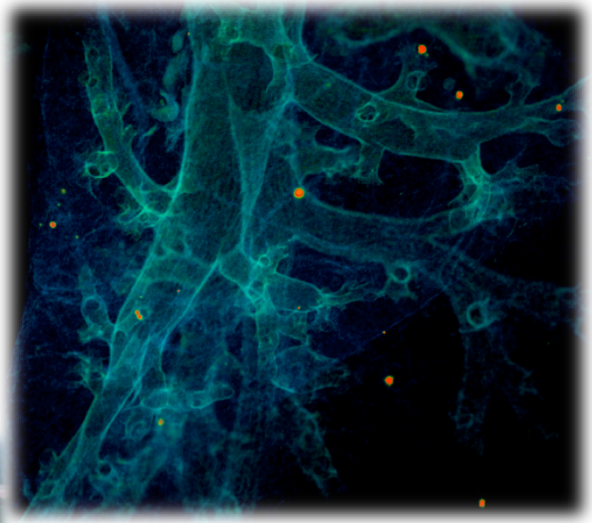

Inside zone
Outside zone
30 µm
CeO_2
Resolution
700 nm
(1)50nm
Inside zone
Outside zone
5 µm

Objectif et Contexte Européen règlementation REACH / CE (FP7 H2020)



Merci !

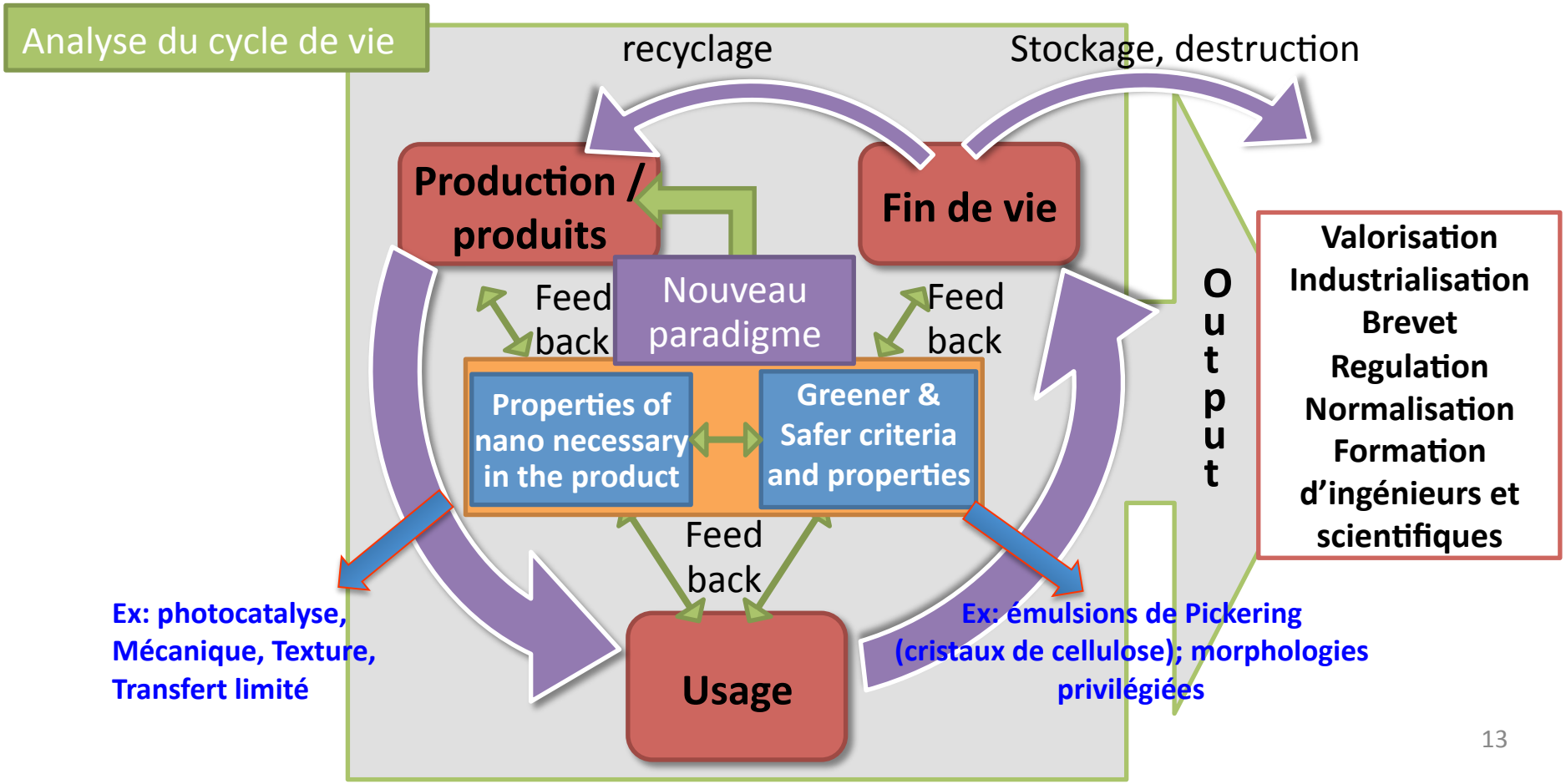






SERENADE
contact@labex-serenade.org
URL:http://www.labex-serenade.org

Principes: Nouvelle génération de Nanomateriaux; nouveaux concepts de synthèse et de vérification (tests)



Contexte réglementaire

UE

Produits chimiques

REACH

CLP



Cosmétiques

Alimentation

Nanomatériaux

Phytosanitaires

Biocides

CCRF Déc. 2012 :
50% crèmes, démaquillant, lait → TiO2 de 5 & 70 nm (aucunes infos)

Déclaration mise sur le marché en France

Pays-bas (SiO2) :
Pbs caractérisation;
Pbs corrélation
études Tox/écotox

FR

Nano	Production annuel (T)		Travailleurs	Déclaration R-Nano	
	INRS/ANSES (2007/2008)	DGCIS (2012)		prod./imp. (MEDDE 2013)	Bilan déclarations
SiO2	485 000	135 000	1300	155 071	**2012 :** 670 entités 280 000 T prod. 220 000 T imp.
TiO2	250 000 sub-µ 10 000 NP		270	14 231	
CeO2	-		-	108	**2013 :** 930 entités/279 subst. 280 000 T prod. 300 000 T imp.
AlO2	469 000	-	1000	2 193	
CaCO3	300 000	-	-	34 501	**2014 :** 1620 entités/319 subst. 400 000 T prod. & imp.
Noir de C	240 000	-	280	274 837	
NTC	10	-	1	-	
NanoAg	-	-	1	-	

Que prévoit le code du travail…

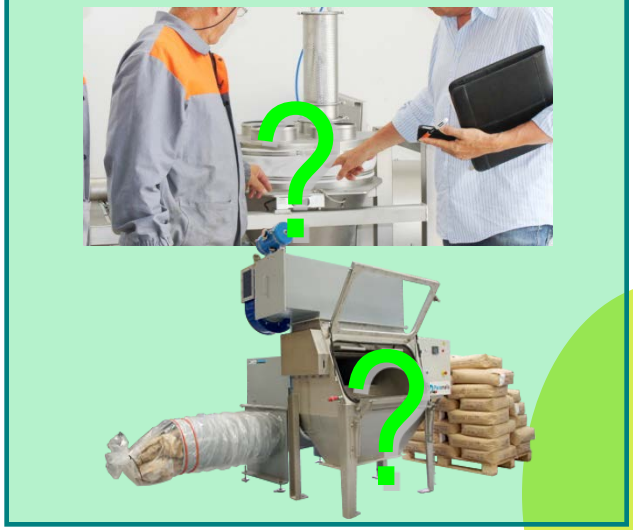


Rub.2 : dangers
Rub.7 : Ventil
Rub.8 : EPI
Rub. 9 : Aspect
Rub.14 : Transports





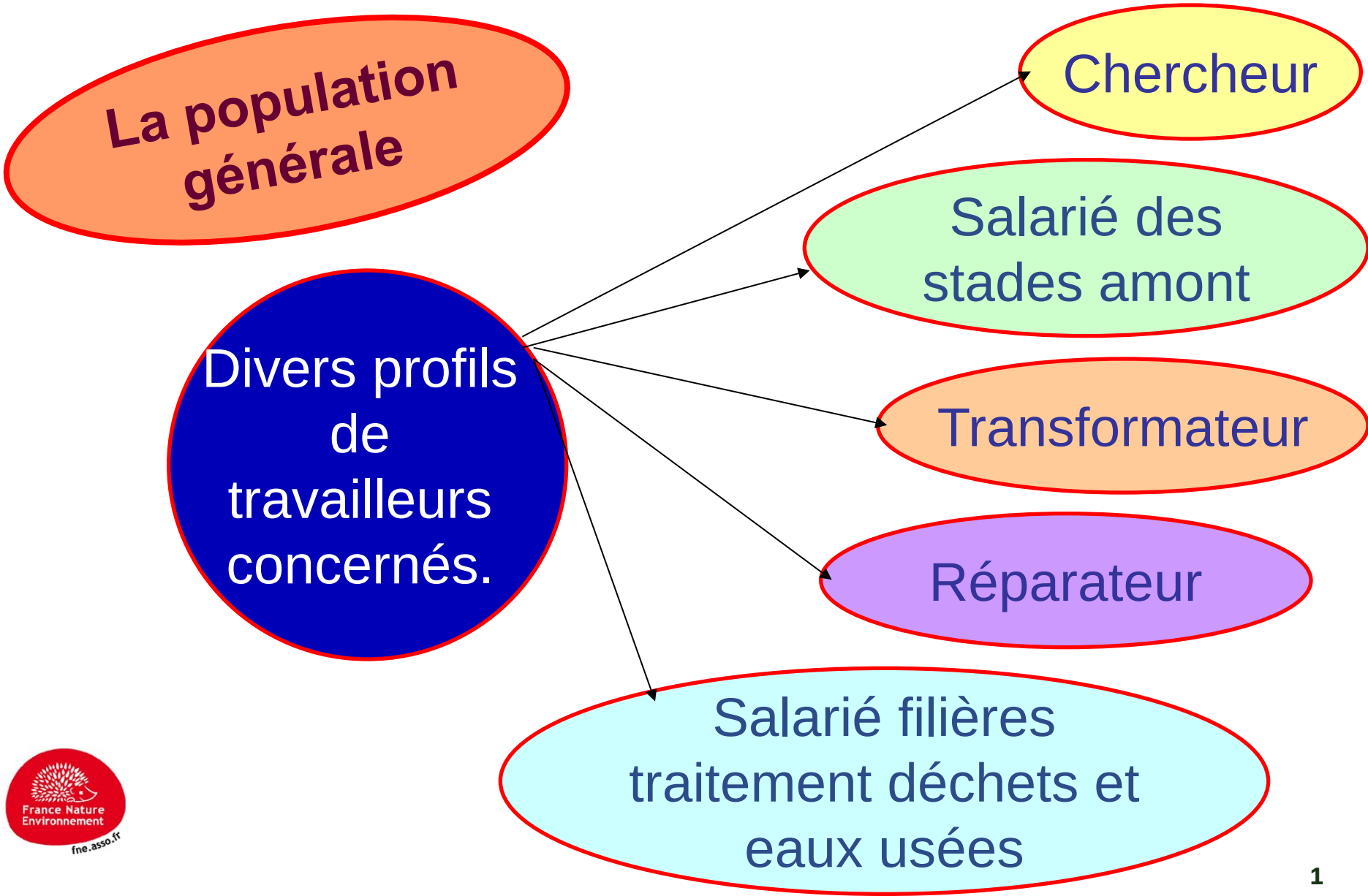
- Définir les unités de travail
- Identifier les dangers
- Evaluer les risques d''exposition
- Mettre en œuvre les mesures de préventions (tech.et orga)
  - 1) <u>Supprimer</u> le risque
  - 2) À défaut, <u>Substituer</u> le produit
  - 3) Le cas échéant, <u>Réduire</u> <u>l'exposition aussi bas que possible</u>
- Mesurer l'exposition
- Protections individuelles
- Gestion des déchets
- Former, informer
- Tracer les expositions





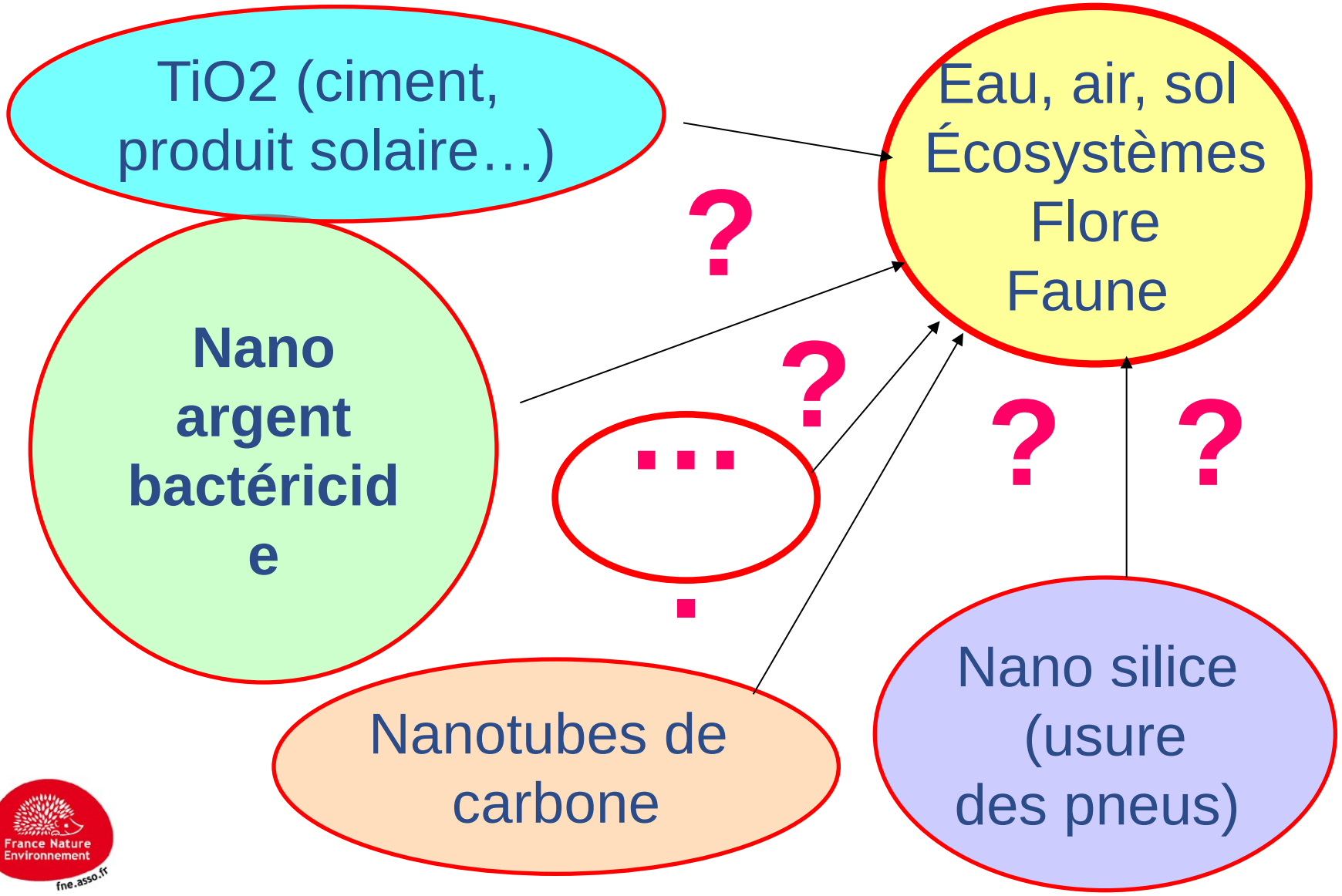


Nanos* et risques sanitaires : de multiples cibles

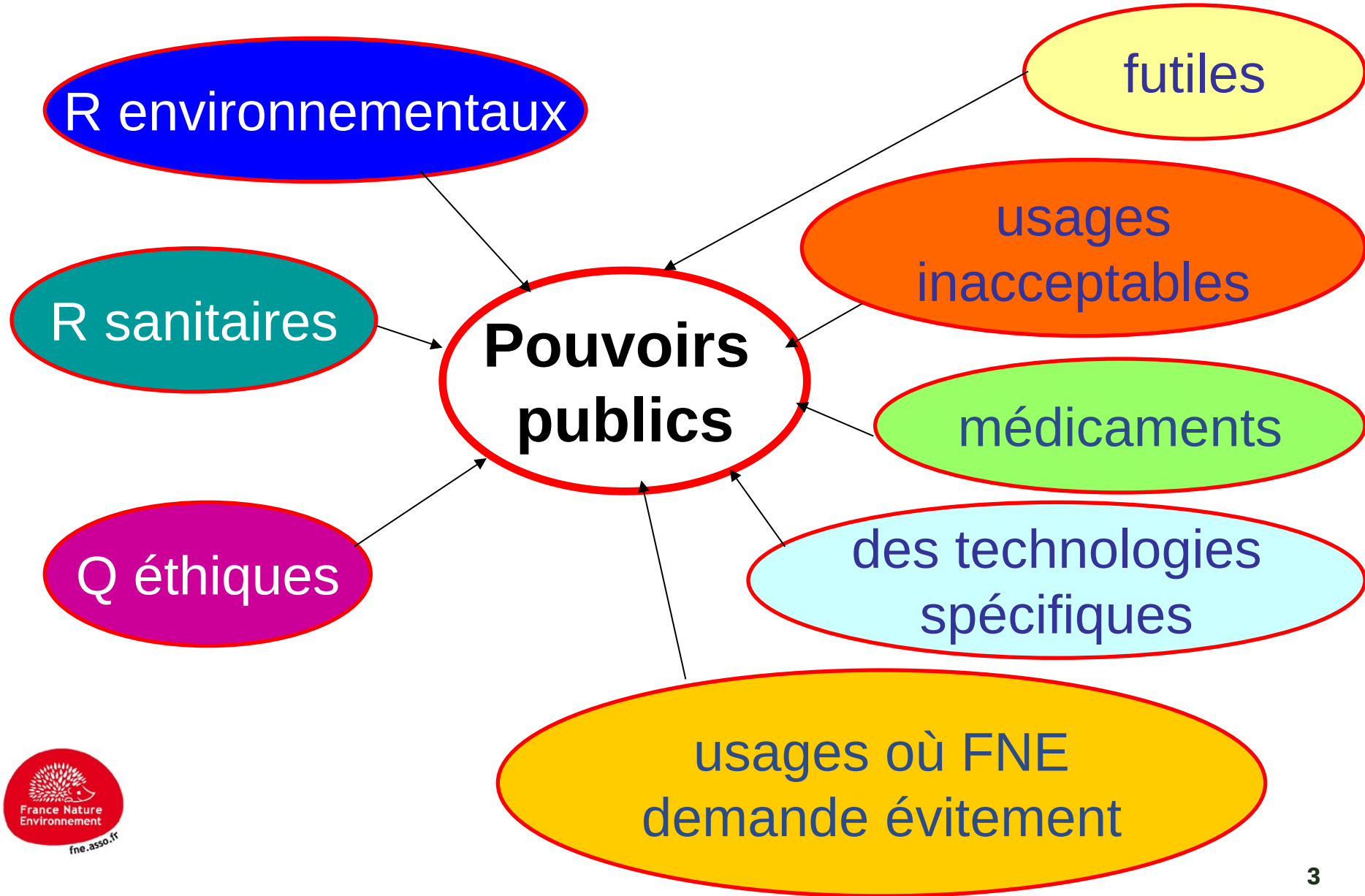


France Nature Environnement
fne.asso.fr

Nanos* et environnement : des données insuffisantes



Nanos* et régulation :
une gestion à différencier selon usages



France Nature Environnement
fne.asso.fr

Aix*Marseille université — cnrs — IRD Institut de recherche pour le développement — Université d'Avignon

Institut PYTHEAS
Observatoire des Sciences de l'Univers
Aix*Marseille Université

Nanoparticules : quelles expositions ? pour le travailleur ? pour les populations ?

Effets sur la santé ?
Information relative aux rapports ANSES

Thierry Orsière, PhD

Institut Méditerranéen de Biodiversité et d'Ecologie marine et continentale

CEREGE, le 8 avril 2015

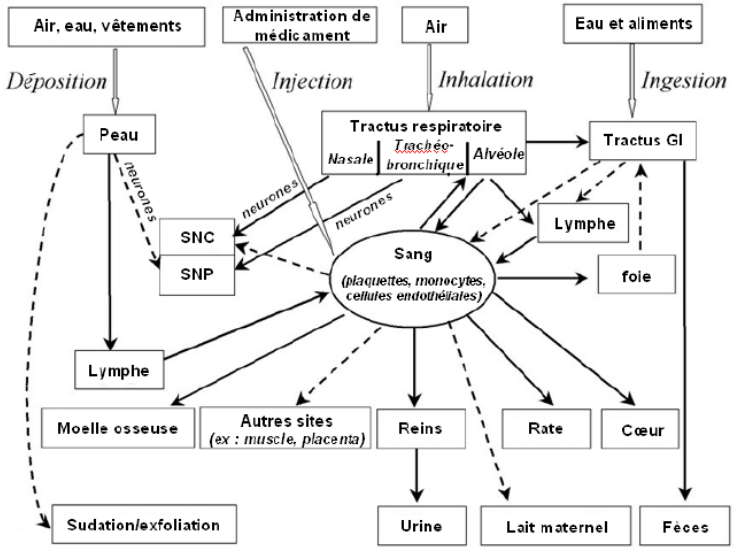
Toxicologie des nanos : un défi actuel

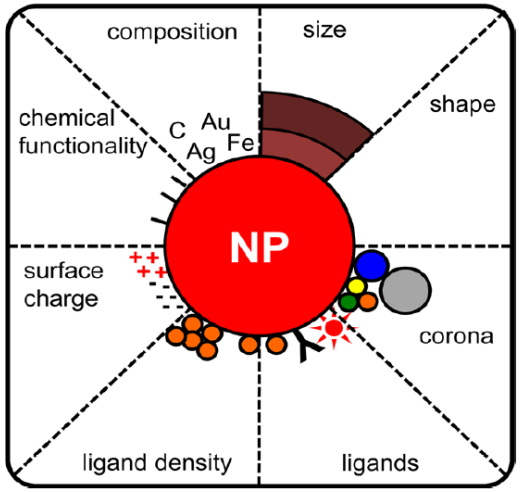
NATURE NANOTECHNOLOGY | VOL 6 | JUNE 2011 |

The dose makes the poison

Fish, worms, rodents, algae, bacteria and cells. Carbon nanotubes, metal oxides and quantum dots. Choose a model system from the first list and a nanomaterial from the second, and chances are that you will be able to find two or more toxicology studies that report slightly different conclusions about the impact of the latter on the former. Twenty years of research has confirmed that nanoscale materials can display unexpected and unusual toxicity, but just how much have we learnt about the interactions between engineered nanomaterials and humans, animals and the environment?

Oberdörster, Maynard *et al.* 2005





Source : Rauch (Rauch, Kolch *et al.* 2013)

Caractéristiques physicochimiques susceptibles d'impacter l'entrée dans les cellules de l'organisme

Avis de l'ANSES du 13 fév. 2015

Evaluation des risques sanitaires et environnementaux liés à l'exposition aux nanoparticules d'argent

-Une multitude de NP différentes

-Autant de réactivité avec les tissus biologiques

-Impossible d'établir une conclusion unique généralisable au NP d'Ag.

-Hétérogénéité des résultats due aux variations de NP et à des défauts méthodologiques de tests utilisés

-Activités antibactériennes susceptibles d'induire des bactério-résistances

-Exposition mal évaluable

Anses : Evaluation des risques liés aux nanomatériaux (Avril 2014) (2/2)

Les nanomatériaux manufacturés : des substances présentes sur le marché dont les risques doivent être évalués

- grande variété de produits de la vie courante
- grand nombre de secteurs industriels

L'apport des études antérieures sur des substances naturelles ou non intentionnellement produites à l'échelle nanométrique

- Partage des approches méthodologiques entre les spécialistes de la pollution atmosphérique et ceux des nanomatériaux manufacturés est souhaitable (échelle internationale)

Les difficultés rencontrées pour évaluer les risques spécifiquement liés aux nanomatériaux manufacturés

-Toxicité et écotoxicité dépendent de différents paramètres physico-chimiques essentiels
- Qualité hétérogène des études scientifiques, abondantes dans le domaine des nanomatériaux,.
-une définition institutionnelle des nanomatériaux recommandée par la Commission européenne dont le contenu scientifique fait toujours débat

Des progrès méthodologiques en cours

Des évolutions en matière de gestion et maîtrise des risques

-L'obligation prescrite par la loi de déclaration des substances à l'état nanoparticulaire a été mise en place en France depuis le 1er janvier 2013

Des évolutions en matière de débats entre parties prenantes

Anses : Evaluation des risques liés aux nanomatériaux (Avril 2014) (1/2)

La réitération du constat de lacunes dans le domaine des connaissances des risques liés aux nanomatériaux

-les connaissances concernant la toxicité, l'écotoxicité et l'exposition aux nanomatériaux restent parcellaires

-très difficile d'évaluer le risque sanitaire lié à l'utilisation de tel ou tel nanomatériau dans tel ou tel produit de la vie courante.

Recommandations du CES

En Matière de recherche :

- rapprochement entre spécialistes de la pollution atmosphérique et des nanomatériaux manufacturés

-Coopération entre organismes scientifiques publics et les industriels du secteur pour développer des concepts innovants et des méthodes efficientes afin d'évaluer les risques liés aux nanomatériaux manufacturés. Il est nécessaire d'obtenir une description fidèle de l'exposition aux nanomatériaux des travailleurs, des consommateurs, de la population en général et de l'environnement

-la poursuite des d'harmonisation dans les protocoles d'analyse et de recherche en toxicologie

En Matière d'évaluation des risques : rassembler les NM par familles et développer de nouvelles approches alternatives (safer by design)

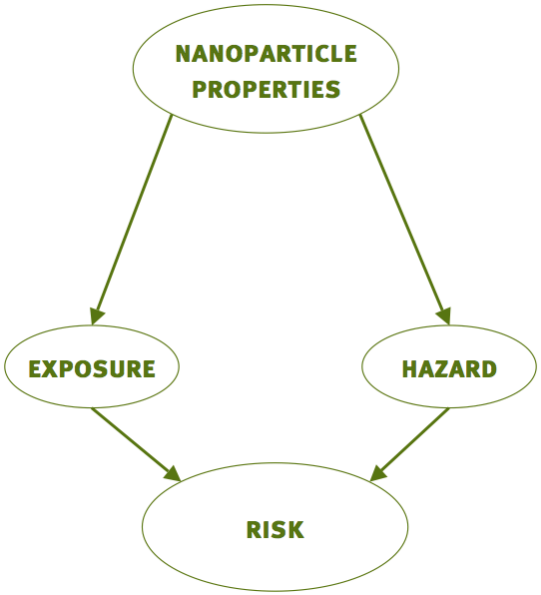
En matière de réglementation :

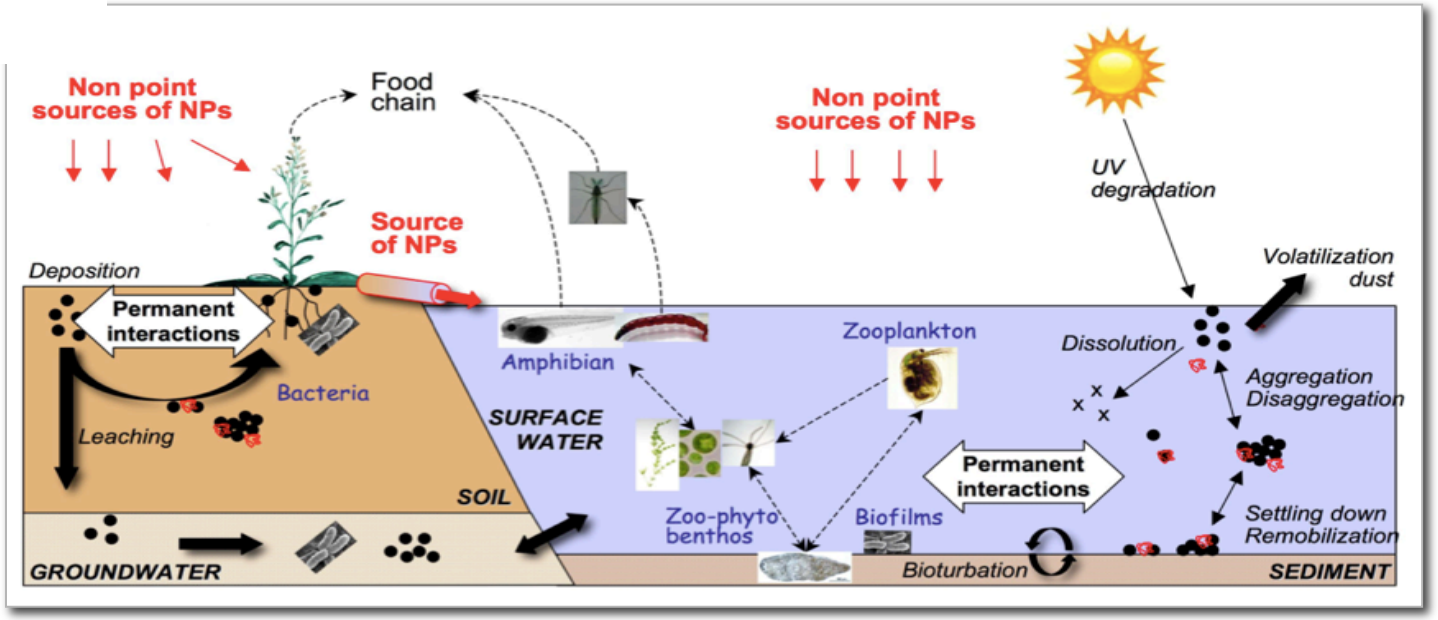
-Améliorer et utiliser la déclaration obligatoire

--Abaisser seuil d'enregistrement pour les NM dans REACh / FDS / Etiquetage

Quel est le devenir des nanoparticules dans l'Environnement ?

Melanie Auffan - CEREGE

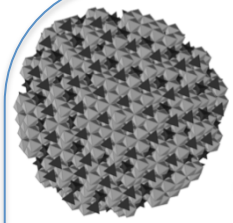




Quel est le devenir des nanoparticules dans l'Environnement ?

Melanie Auffan - CEREGE

Du laboratoire a la réalité…



Des nanoparticules modèles

aux nanomatériaux commercialisés







Du bécher

aux mésocosmes



Faibles doses, Chronicité, Long terme…