

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Méthode d'évaluation des niveaux de risques sanitaires et des dangers écotoxicologiques des produits contenant des nanomatériaux manufacturés

Avis de l'Anses

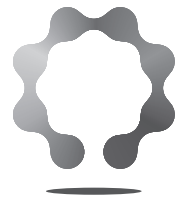
Rapport d'expertise collective

Avril 2015

Édition scientifique

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Méthode d'évaluation des niveaux de risques sanitaires et des dangers écotoxicologiques des produits contenant des nanomatériaux manufacturés

Avis de l'Anses

Rapport d'expertise collective

Avril 2015

Édition scientifique

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 15 avril 2015

AVIS

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

**relatif à une « méthode d'évaluation des niveaux de risques sanitaires et des dangers
écotoxicologiques des produits contenant des nanomatériaux manufacturés »**

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont rendus publics.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) s'est autosaisie le 1^{er} octobre 2010 afin de produire une méthode d'évaluation pragmatique des risques sanitaires et des dangers écotoxicologiques s'appliquant aux produits de consommation courante contenant des nanomatériaux manufacturés.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le rapport de l'Anses « Évaluation des risques liés aux nanomatériaux pour la population générale et pour l'environnement », publié le 24 mars 2010, a clairement mis en lumière d'une part les fortes incertitudes scientifiques concernant les risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement associés aux usages des produits finis contenant des nanomatériaux manufacturés (les nano-produits) et d'autre part le manque de traçabilité de la filière « nanomatériaux », rendant l'évaluation de l'exposition de la population à ces objets extrêmement complexe.

Ces incertitudes résultent de la conjugaison de plusieurs facteurs :

- la forte spécificité de chaque nanomatériau, liée à la diversité de leurs paramètres physico-chimiques, nécessitant de considérer leurs effets sanitaires et environnementaux au cas par cas et non par substance chimique ;
- la difficulté à caractériser les nanomatériaux (mesure de leurs propriétés physico-chimiques) et l'exposition des différentes populations (professionnels, public) ;
- des connaissances encore limitées dans les domaines de la toxicologie et de l'écotoxicologie des nanomatériaux ;

- les paramètres physico-chimiques d'un nanomatériau intégré initialement dans un produit fini (nanomatériau entrant) peuvent évoluer au cours du cycle de vie du produit. Les connaissances disponibles sur le nanomatériau manufacturé entrant ne sont donc pas nécessairement pertinentes en matière d'évaluation des risques liés à l'usage d'un nano-produit.

Dans ce contexte de fortes incertitudes scientifiques, la gestion des risques liés à l'exposition aux nanomatériaux ne peut aujourd'hui s'appuyer que sur l'interprétation de données parcellaires.

Une partie des travaux d'expertise de l'Agence publiés en 2010 concernant les nanomatériaux dans les produits de consommation avait été consacrée à l'élaboration d'un outil préliminaire d'évaluation permettant de hiérarchiser les risques nano-spécifiques, en suivant une échelle de cotation simplifiée. Dans son avis du 24 mars 2010, l'Afsset avait alors proposé de poursuivre ces travaux et ainsi construire une méthode pragmatique d'évaluation des risques éventuels pour la santé de ces produits résultant d'expositions environnementales et, le cas échéant, alimentaires.

L'Anses s'est ainsi autosaisie le 1^{er} octobre 2010, afin de produire une méthode d'évaluation des risques s'appliquant aux produits de consommation courante contenant des nanomatériaux manufacturés. Cette méthode doit permettre d'intégrer les signaux faibles détectés lors du processus d'évaluation des risques (danger, exposition), de les interpréter et de proposer un état des connaissances disponibles et des niveaux de preuves associés.

■ **Produits concernés par la méthode**

La méthode d'évaluation proposée s'applique à un produit fini contenant initialement un ou des nanomatériaux manufacturés, pour un scénario donné de l'usage du nano-produit considéré. Les produits finis auxquels s'applique une gestion spécifique des risques (dispositifs médicaux par exemple) sont exclus de ce champ d'application.

■ **Types de situations concernées par la méthode**

Les différents résultats issus du modèle d'évaluation se rapportent :

- d'une part aux risques sanitaires pour les consommateurs et plus largement pour la population générale ;
- d'autre part aux dangers écotoxicologiques.

■ **Étapes du cycle de vie concernées par la méthode**

Les différentes étapes du cycle de vie d'un nano-produit peuvent être prises en compte, à l'exception des étapes de production et de recyclage.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Évaluation des risques liés aux agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements ». L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Évaluation des risques sanitaires des nanomatériaux » composé de dix experts, constitué en septembre 2011 à la suite d'un appel public à candidatures. Les experts ont été sélectionnés pour leurs compétences scientifiques et techniques en évaluation des risques sanitaires et environnementaux, notamment dans le domaine des nanomatériaux.

Les travaux du groupe de travail ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques les 16 septembre 2011, 7 novembre 2013, 13 février 2014, 7 juillet 2014 et 19

septembre 2014. Ils ont été adoptés à l'unanimité moins une abstention par le CES réuni le 19 septembre 2014.

L'Anses a analysé les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Les diverses sources d'information relatives à l'état du marché des produits de consommation contenant des nanomatériaux manufacturés (nano-produits) s'accordent, en dépit de la faible traçabilité de ces objets, pour esquisser l'image d'un marché très diversifié et dont l'évolution est rapide. En effet, ces produits, présents dans de nombreux domaines d'application, sont par ailleurs très variés au sein même des différents secteurs d'usage.

Les efforts de recherche engagés ont permis de faire progresser les connaissances relatives aux risques liés aux usages de ces nano-produits, notamment grâce aux actions européennes consacrées à ce sujet. Cependant, en plus de se confronter à d'importantes lacunes de connaissance en matière d'évaluation des risques, la dynamique d'acquisition de ces données entre directement en compétition avec celle de l'évolution (procédés de fabrication, caractéristiques, usages, etc.) de ces nano-produits sur le marché. Dans un tel contexte, de fortes incertitudes demeurent quant à l'évaluation des risques liés à l'usage de ces produits.

En réponse à ces difficultés, plusieurs démarches alternatives d'évaluation des risques, spécifiquement développées pour les nanomatériaux, ainsi que des outils destinés à guider la gestion des risques dans un tel contexte d'incertitude, sont actuellement proposés par différents organismes.

Le groupe de travail a analysé en détail ces démarches. Cette expertise a permis, d'une part, de montrer que peu d'entre elles sont effectivement adaptées à l'évaluation des risques liés à l'usage de nano-produits et, d'autre part, d'identifier des pistes d'amélioration.

Le groupe de travail a ensuite développé une méthode d'évaluation des niveaux de risques sanitaires et des dangers écotoxicologiques, en s'appuyant sur cette analyse et en apportant une réponse aux points critiques identifiés. La méthode aboutit à l'expression de niveaux de risques sanitaires individuels (interprétés par la combinaison de niveaux d'exposition et de danger). En revanche, l'état actuel des connaissances a été estimé insuffisant pour pouvoir proposer une procédure d'estimation de la dispersion environnementale. La méthode ne propose donc qu'une évaluation des niveaux de dangers écotoxicologiques. Les résultats obtenus par cette méthode se rapportent aux effets spécifiquement imputables aux nanomatériaux (et non aux autres substances présentes dans le produit les contenant) dans le cadre de l'usage de nano-produits. La méthode s'intéresse à la mise en œuvre du produit et exclut les phases de production et de traitement du nano-produit en fin de vie (élimination/recyclage).

Enfin, le fonctionnement de cette méthode d'évaluation est illustré à l'aide de deux exemples fictifs mais réalistes.

■ Description du fonctionnement de la méthode d'évaluation

La démarche d'évaluation proposée se déroule en trois phases successives.

- 1) Analyse et détermination du ou des scénarios d'usage à considérer

Une fois l'objet de l'étude (nano-produit et usage envisagé) correctement spécifié par le demandeur, l'évaluateur effectue une analyse détaillée du nano-produit (caractéristiques physico-chimiques du nanomatériau, type de matrice, données toxicologiques et écotoxicologiques, *etc.*) et de son contexte d'utilisation (cycle de vie, usages, situations particulières, plausibilités des usages et mésusages, *etc.*). Ces informations guident la construction d'un ou plusieurs scénarios d'usage pertinents à étudier. Un outil support est proposé pour aider l'évaluateur à mener à bien cette étape.

2) Estimation des niveaux d'exposition, de danger et de leurs degrés de pertinence associés

L'évaluateur répond à une liste de questions pour lesquelles un choix de réponses possibles est préétabli (questionnaire à réponses fermées), et cela pour chacun des modules suivants :

- exposition humaine directe ;
- effets toxicologiques ;
- effets écotoxicologiques.

En fonction des réponses apportées, un niveau d'exposition et de danger, ainsi qu'un degré de pertinence associé à ce résultat sont déterminés pour chacun de ces modules (approche semi-quantitative).

3) Interprétation et analyse des résultats

Les résultats obtenus relatifs aux expositions humaines et aux dangers toxicologiques sont interprétés en matière de niveaux de risque sanitaire et de degrés de pertinence associés. Les principales lacunes de connaissances sont identifiées.

■ **Originalité et avantages de la méthode proposée**

Les principales améliorations apportées par cette méthode par rapport à d'autres sont les suivantes :

- approche couplée produit - scénario : les résultats de l'évaluation se rapportent à un produit et à un scénario définissant précisément l'usage visé du produit. Le niveau d'exposition n'est donc pas estimé au regard d'un unique paramètre intrinsèque tel que, par exemple, le type de matrice du produit ;
- outil d'analyse et de construction de scénarios : un outil d'analyse du nano-produit et de ses usages est proposé pour aider à la construction des scénarios ;
- distinction des voies d'exposition / écosystèmes : les spécificités des voies d'exposition chez l'Homme (pour l'évaluation des niveaux d'exposition et des dangers toxicologiques) et des compartiments environnementaux (pour l'évaluation des dangers écotoxicologiques) sont considérées. Cette approche permet d'identifier éventuellement des dangers ou risques notables pour des voies d'exposition ou des écosystèmes non anticipés. Les modalités de gestion des risques n'étant pas toujours identiques suivant les voies d'exposition ou les compartiments environnementaux, la prise en compte de ces distinctions devrait par conséquent permettre d'optimiser leur gestion ;
- analyse de la pertinence des résultats : afin d'extraire de l'information à partir de données alternatives lorsque seules celles-ci sont disponibles (par exemple combinaison de données *in vitro* avec des informations physicochimiques pertinentes à la place de données *in vivo*) tout en soulignant l'incertitude introduite par l'emploi de telles données, les résultats de l'évaluation sont assortis d'un degré de pertinence caractérisant le niveau de confiance à leur accorder ;
- identification des lacunes de connaissances : la méthode est construite de sorte que puissent être présentés de façon aussi transparente que possible les données utilisées et interprétées, les hypothèses formulées et le résultat de l'évaluation. Les points bloquants ou les principales incertitudes de l'évaluation sont ainsi rapidement identifiés.

Cette méthode pourra être utilisée dans le cadre d'un travail de catégorisation des couples nano-produits - usage à l'égard des risques sanitaires et des dangers écotoxicologiques pour :

- sélectionner ceux devant faire l'objet d'évaluations approfondies des risques ;
- permettre une comparaison de différents nano-produits destinés à un usage similaire ;
- orienter les efforts de recherche en vue de lever les incertitudes les plus pénalisantes.

La publication de cette méthode sur le site de l'Agence devrait également apporter une aide substantielle aux diverses parties-prenantes concernées en leur permettant notamment :

- d'identifier les paramètres à étudier et à fournir aux autorités pour l'évaluation des risques ;
- d'anticiper les risques potentiels lors de la conception des nano-produits ;
- d'estimer les risques potentiels liés aux usages des nano-produits déjà sur le marché et de participer à leur prévention ;
- de définir les moyens de prévention appropriés afin de réduire les risques au niveau le plus bas raisonnablement possible.

■ Principales limites identifiées

Le CES attire particulièrement l'attention sur le fait que l'utilisation de cette méthode d'évaluation dans sa version actuelle nécessite une expertise pluridisciplinaire (notamment en expologie, toxicologie et écotoxicologie), et donc l'appui de spécialistes de différentes disciplines. Fruit d'un travail collectif réalisé par un groupe restreint d'experts, elle constitue une première version qu'il conviendra de tester auprès d'un panel élargi d'experts puis d'affiner en fonction des retours d'expérience. D'ores et déjà, plusieurs pistes d'amélioration ont été identifiées et recommandées par le groupe de travail. Cette méthode alternative à une évaluation quantitative des risques des nano-produits (difficile à réaliser aujourd'hui notamment en raison de données limitées) génère des données destinées à fournir une aide à l'action dans un contexte de fortes incertitudes. Cependant, ces résultats ne sauraient se substituer à ceux issus d'une évaluation des risques des substances et produits réglementés. L'utilisateur est donc seul responsable des résultats qu'il génère à l'aide de cette méthode ainsi que de leurs interprétations.

Pour rappel, les données issues de cette évaluation se rapportent à une combinaison produit – scénario. Elles ne peuvent donc pas être extrapolées à d'autres usages ou d'autres produits que ceux expressément étudiés au cours de cette évaluation. Cette méthode propose une approche pragmatique à travers un scénario défini et prend en compte les étapes clés d'une utilisation spécifique ; elle n'a pas vocation à traiter l'exhaustivité des situations complexes réelles.

Les effets (éco)toxicologiques recherchés se rapportent aux nanomatériaux inclus lors de la fabrication du nano-produit, sans pouvoir prendre en compte les modifications subies par le nanomatériau au sein de la matrice du produit. En outre, ces effets sont étudiés indépendamment de ceux des autres substances présentes par ailleurs dans ce même nano-produit. Ainsi, les possibles interactions de ces nanomatériaux avec ces substances (effets cocktails) ne sont pas prises en compte.

■ Recommandations du CES

Phase de tests et d'ajustement de la méthode d'évaluation

Les auteurs soulignent que ces travaux méthodologiques, fruit d'un travail collectif réalisé par un groupe restreint d'experts, constituent la première version d'une méthode d'évaluation des risques liés à l'usage de nano-produits.

Compte tenu de la complexité du sujet et du contexte d'évolution rapide des connaissances relatives à l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux, le CES recommande :

- d'organiser à la suite de la publication de ces travaux une phase de consultation et de test afin d'ajuster notamment les scores et poids d'incertitude ;
- la mise en place d'une organisation au sein de l'Anses permettant de collecter et de centraliser les divers retours d'expériences consécutives aux futures utilisations de cette méthode, que celles-ci proviennent de travaux institutionnels (Anses, services techniques décentralisés des ministères, autres organismes scientifiques étrangers chargés de l'évaluation des risques, *etc.*) ou soient issues d'initiatives privées d'autres parties-prenantes (industries, organisations non gouvernementales, bureaux d'études, *etc.*) ;
- de prévoir une mise à jour régulière de cette méthode en considérant les retours d'expérience collectés et l'avancée des connaissances scientifiques relatives aux nanomatériaux.

Suivant cette orientation, le CES recommande de mettre à disposition, en complément de ce rapport :

- un mode d'emploi synthétique de la démarche d'évaluation ;
- une version du rapport en anglais ;
- une application informatique de cette méthode ;

cela dans le double objectif de :

- faciliter techniquement l'application de la méthode d'évaluation et donc de promouvoir son utilisation par divers acteurs ;
- rendre ces travaux accessibles aux experts non francophones et leur permettre ainsi de contribuer à l'amélioration progressive de la méthode.

Enfin, le CES suggère, avant toute forme d'application réglementaire de la méthode, d'entamer un travail de réflexion approfondie relatif à l'utilisation des données issues de cette méthode pour la gestion des risques (étiquetage, appui au système REACH, *etc.*), impliquant conjointement l'Anses chargée de l'évaluation des risques et les administrations chargées de leur gestion, cela afin :

- de définir les limites du périmètre d'application qu'autorisent les résultats produits par cette méthode ; en particulier, ces résultats ne devraient constituer qu'un des éléments d'une politique de gestion des risques liés aux nanomatériaux et non considérés comme l'unique élément d'appréciation ;
- d'optimiser, au besoin, l'outil d'évaluation en vue des finalités de gestion attendues et donc d'en améliorer l'efficacité.

Pistes d'amélioration identifiées pour la méthode d'évaluation

Compte-tenu de l'intérêt en matière de gestion des risques à disposer d'estimation de niveaux de risques écotoxicologiques, mais aussi de pouvoir caractériser l'exposition humaine indirecte (exposition aux nanomatériaux disséminés dans les compartiments environnementaux), le CES recommande de poursuivre les efforts consacrés au développement d'un module permettant d'estimer les niveaux de dispersion environnementale des nanomatériaux.

Considérant la large diversité de données disponibles, en qualité, utilité et résultats parfois controversés, et ainsi la difficulté récurrente à les interpréter pour nourrir la méthode d'évaluation, le CES recommande :

- d'établir des règles de sélection des données bibliographiques à retenir pour l'évaluation ;

- et de mettre au point une règle d'interprétation des données, basée par exemple sur le poids de la preuve, afin de fournir à l'évaluateur un cadre sur lequel s'appuyer pour qualifier à chaque étape les données ainsi retenues et nourrir la méthode d'évaluation en conséquence.

De telles réflexions émergent actuellement sur le sujet de la nanotoxicologie (Hristozov, Zabeo *et al.* 2014; Roguet, Piotrowski *et al.* 2013).

Considérant le frein à l'évaluation que constitue pour de nombreuses organisations le recours systématique et nécessaire à des spécialistes de multiples disciplines pour collecter et interpréter les données entrantes, le CES suggère l'élaboration d'une base de données en appui à l'utilisation de la méthode d'évaluation. Elle serait destinée à regrouper, dans des fiches synthétiques élaborées à partir des publications scientifiques, les données existantes tant sur l'exposition potentielle à un nanomatériau issu d'un nano-produit dans le cadre d'un scénario fixé, qu'à la toxicologie et l'écotoxicologie de ce nanomatériau. Cette base de données permettra aussi à l'utilisateur d'accéder (à l'aide de mots clés relatifs aux nano-produits, aux nanomatériaux et aux scénarios) aux données de la littérature sur un domaine précis et, sur la base des fiches synthétiques, de pouvoir juger de l'extrapolation de ces résultats à son propre cas.

Amélioration des connaissances

Considérant les lacunes actuelles de connaissances, le CES recommande :

- s'agissant des expositions :
 - de mettre au point des méthodes de référence pour la caractérisation des émissions de nanomatériaux issus des nano-produits sous contraintes d'usage et en fin de vie (combustion, mise en décharge, *etc.*) ;
 - de comprendre le devenir et le comportement (agglomération, transports physique et trophique, persistance, *etc.*) des nanomatériaux susceptibles d'être relargués dans l'environnement ;
 - d'étudier les filières de fin de vie des nano-produits : recyclage, stockage, incinération, mise en décharge, *etc.*
- s'agissant de la dangerosité des nanomatériaux :
 - de faire évoluer la connaissance (éco)toxicologique de l'impact des nanomatériaux entrants dans le produit vers celle des nanomatériaux transformés dans le produit tout au long du cycle de vie ;
 - de poursuivre les efforts de recherche sur les points clés identifiés en toxicologie pour les nanomatériaux, à savoir la toxicocinétique, la détermination des mécanismes d'actions (permettant notamment la compréhension des interactions entre des nanoparticules parfaitement caractérisées et les biomolécules, nutriments, xénobiotiques) et l'étude des effets *in vivo* liés à des expositions aiguës et multiples incluant les marqueurs de l'inflammation, le stress oxydant et la prolifération cellulaire, avec pour objectif à terme la mise en œuvre de modèles prédictifs de substitution à l'expérimentation animale ;
 - d'étudier les effets des nanomatériaux dans l'environnement au moyen d'organismes présentant des modes d'alimentation différents et en prenant en compte les mécanismes de bioaccumulation, de bioamplification et d'interaction avec les autres contaminants ;
 - de poursuivre les efforts de recherche cherchant à déterminer les relations structure - activité des nanomatériaux (exemple : QNAR¹).

¹ Quantitative Nanostructure-Activity Relationship - Relation quantitative nanostructure-activité.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail reprend les conclusions et recommandations formulées par le CES « Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements » ci-dessus. Par ailleurs, prenant en compte l'ensemble des travaux portés par l'Agence sur les risques liés aux nanomatériaux et plus particulièrement son avis du 15 avril 2014 relatif à l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux, elle les complète ci-après.

La méthode d'évaluation des niveaux de risque proposée par l'Anses s'inscrit dans une démarche d'appui pragmatique à la gestion des risques liés aux nanomatériaux manufacturés intégrés dans des produits finis. Elle vise à agréger l'ensemble des données disponibles (connaissances en matière de dangers intrinsèques, notamment) avec la construction de scénarios d'exposition réalistes afin de fournir un outil d'appréciation des risques utilisable par les évaluateurs et gestionnaires de risques, pour la population générale.

L'Agence rappelle par ailleurs que les données issues de l'évaluation par la méthode proposée se rapportent à une combinaison produit – scénario d'usage du produit concerné. Elles ne peuvent donc pas être extrapolées à d'autres usages ou d'autres produits que ceux expressément étudiés au cours de cette évaluation.

Afin de réduire les incertitudes associées aux niveaux de risque estimés par la méthode proposée, l'Agence recommande en particulier :

- de soutenir la mise en place d'une cellule coordonnatrice en charge de la mise au point de cette méthode sur la base des retours d'expérience auprès de diverses parties prenantes ;
- de renforcer la traçabilité des nanomatériaux manufacturés utilisés dans les nano-produits ;
- de favoriser la recherche dans les domaines de la caractérisation physico-chimique, de l'évaluation de l'exposition, de la toxicologie et de l'éco-toxicologie ;
- de limiter l'exposition des consommateurs, des professionnels et de l'environnement aux nanomatériaux pour lesquels des signaux d'alertes de dangers seraient identifiées.

Suivi et optimisation de la méthode

L'Anses encourage l'utilisation de cette méthode par des évaluateurs et des gestionnaires de risques sur des couples produits-scénarios d'exposition concrets, afin de la faire évoluer sur la base de retours d'expérience et de l'avancée des connaissances scientifiques relatives aux nanomatériaux.

Dans un but d'efficacité, l'Agence recommande la mise en place d'une cellule coordinatrice chargée notamment de la collecte centralisée de l'ensemble de ces informations et de l'évolution de la méthode.

Renforcer la traçabilité des nanomatériaux manufacturés utilisés dans les nano-produits

Les éléments d'information issus de l'analyse des données recueillies par la déclaration obligatoire des substances à l'état nanoparticulaire prévue aux articles L523-1 à L523-3 du code de l'environnement font apparaître une grande diversité des secteurs industriels concernés par la production, l'importation et la distribution de ces substances. Ils ne permettent pas toutefois d'identifier les produits finis susceptibles de contenir des nanomatériaux. Or, d'après les données

disponibles, de nombreux produits finis contiennent des nanomatériaux : cosmétiques, produits alimentaires, produits de construction, textiles, produits de santé, articles de sports et de loisirs, etc. Aussi, l'Agence recommande d'adapter la réglementation actuelle afin d'identifier ces produits finis à l'aide d'un référentiel adapté.

Favoriser la recherche dans les domaines de la caractérisation physico-chimique, l'évaluation de l'exposition, la toxicologie et l'éco-toxicologie

Les travaux de recherche publiés à ce jour mettent en évidence le fait que chaque nanomatériau présente des caractéristiques physico-chimiques particulières pouvant dépendre de son environnement et de la matrice dans laquelle il est susceptible d'être contenu. De fait, leur toxicité et écotoxicité varient, non seulement selon les familles de nanomatériaux, mais au sein même de ces familles, ainsi qu'au cours de leur cycle de vie en fonction de leur environnement et de leurs matrices.

Limiter l'exposition des consommateurs, des professionnels et de l'environnement aux nanomatériaux pour lesquels des alertes de dangers seraient identifiées

Concernant les nano-produits, rappelant ses recommandations exprimées notamment en 2010 et 2014, dès lors que des dangers sont identifiés pour la santé humaine ou pour l'environnement, l'Agence recommande de peser l'utilité, pour le consommateur ou pour la collectivité, et d'envisager les conditions appropriées de la mise sur le marché de tels produits contenant des nanomatériaux.

Marc Mortureux

MOTS-CLÉS

Nanomatériaux manufacturés, nano-produits, évaluation des risques, évaluation des incertitudes.

Méthode d'évaluation des niveaux de risques sanitaires et des dangers écotoxicologiques des produits contenant des nanomatériaux manufacturés

Saisine « 2010-SA-0262 – ERS nano »

RAPPORT d'expertise collective

**« Comité d'experts spécialisés : Agents physiques, nouvelles technologies et
grands aménagements »**

« Groupe de travail : ERS nano »

Septembre 2014

Mots clés

Nanomatériaux manufacturés, nano-produits, évaluation des risques, évaluation des incertitudes.

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts externes, membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

Jean-Philippe JAEG – Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – *Toxicologie, écotoxicologie*.

Vice-président

Jean-Claude AMIARD – Directeur de recherche au Centre national de recherche scientifique (CNRS) – *Écotoxicologie*.

Membres

Sylvain BILLET – Maître de conférences en toxicologie à l'Université du Littoral Côte d'Opale – *Toxicologie*.

Emmanuel FLAHAUT – Directeur de recherche au Centre national de recherche scientifique (CNRS) – *Physicochimie des nanomatériaux, écotoxicologie*.

Laurent MADEC – Enseignant chercheur à l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP) – *Prévention des risques émergents, évaluation des risques sanitaires, réglementation*.

Philippe PIRARD – Médecin épidémiologiste à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) – *Épidémiologie, toxicologie*.

Gaetana QUARANTA – Maître de conférences à l'Université de Strasbourg (UMR 7517) – *Analyse de cycle de vie, géochimie*.

Yves SICARD – Maître de conférences à l'Université Josef Fourier, Conseiller Scientifique au Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies alternatives (CEA) – *Évaluation des risques sanitaires, gestion graduée des risques, réglementation*.

Paul TROISFONTAINES – Chef de projets à l'Institut Scientifique de santé publique (Belgique) – *Toxicologie*.

Jacques VENDEL – Retraité de l'Institut de Radioprotection et de sûreté Nucléaire (IRSN), expert senior en physique et métrologie des aérosols – *Expologie, métrologie des polluants atmosphériques, physicochimie des nanomatériaux*.

RAPPORTEUR (RELECTURE DU RAPPORT D'EXPERTISE)

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique - Université de Montréal, Québec. – *Évaluation des risques, évaluation des dangers*.

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements » – le 19/09/2014

Mandat 2011-2013

Présidente

Martine HOURS – Médecin épidémiologiste, Directeur de recherche à l'Institut français des sciences et technologies des transports, de l'aménagement et des réseaux (Ifsttar).

Membres

Francine BEHAR-COHEN – Ophtalmologiste praticienne, Directeur de recherche à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Jean-Marc BERTHO – Chercheur / Expert en radiobiologie au laboratoire de radiotoxicologie expérimentale de l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN).

Jean-Pierre CÉSARINI – Retraité (Directeur du laboratoire de recherche sur les tumeurs de la peau humaine, fondation A. de Rothschild et Inserm).

Frédéric COUTURIER – Ingénieur, Responsable du département « Études » à l'Agence Nationale des Fréquences (ANFR).

Jean-François DORÉ – Directeur de recherche émérite à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Pierre DUCIMETIÈRE – Directeur de recherche honoraire à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Aïcha EL KHATIB – Chargée de mission à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris - Hôpital Avicenne.

Nicolas FELTIN – Responsable de mission au Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE).

Emmanuel FLAHAUT – Directeur de recherche au Centre national de la recherche scientifique (CNRS).

Eric GAFFET – Directeur de recherche au Centre national de la recherche scientifique (CNRS).

Murielle LAFAYE – Ingénieur, Coordinatrice applications au Centre national d'études spatiales (CNES).

Philippe LEPOUTRE – Ingénieur acousticien, Responsable du pôle technique de l'Autorité de Contrôle des Nuisances Sonores Aéroportuaires (Acnusa).

Christophe MARTINSONS – Docteur en physique, Chef de pôle au Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB).

Catherine MOUNEYRAC – Directrice de l'Institut de biologie et d'écologie appliquée et Professeur en écotoxicologie aquatique à l'Université catholique de l'ouest (UCO).

Alain MUZET – Retraité CNRS, médecin, spécialiste du sommeil et de la vigilance.

Yves SICARD – Maître de conférences à l'Université Josef Fourier, Conseiller Scientifique au Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies alternatives (CEA).

Alain SOYEZ – Responsable de laboratoires, Ingénieur conseil, Caisse d'assurance retraite et de santé au travail Nord Picardie.

Esko TOPPILA – Professeur, Directeur de recherche à l'Institut finlandais de santé au travail.

Catherine YARDIN – Professeur, chef de service, médecin biologiste à l'Hôpital Dupuytren, CHU de Limoges.

Mandat 2014-2016

Présidente

Martine HOURS – Médecin épidémiologiste, Directeur de recherche à l'Institut français des sciences et technologies des transports, de l'aménagement et des réseaux (Ifsttar).

Membres

Laurent BEUGNET – Médecin du travail, RATP.

Alexandre BOUNOUH – Chef de projet / Ingénieur de recherche au Laboratoire national d'essais (LNE).

Pierre CAMPO – Chercheur, Institut de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS).

Brigitte DEBUIRE – Professeur des universités émérite.

Jean-François DORÉ – Directeur de recherche émérite à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Thierry DOUKI – Chef de laboratoire / Ingénieur docteur en chimie, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA).

Pierre DUCIMETIÈRE – Directeur de recherche honoraire à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Nicolas FELTIN – Responsable de mission au Laboratoire national de métrologie et d'essais (LNE).

Emmanuel FLAHAUT – Directeur de recherche au Centre national de la recherche scientifique (CNRS).

Eric GAFFET – Directeur de recherche au Centre national de la recherche scientifique (CNRS).

Claude GRONFIER – Chercheur, Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm).

Murielle LAFAYE – Ingénieur, Coordinatrice applications au Centre national d'études spatiales (Cnes).

Joël LELONG – Directeur adjoint de laboratoire / Docteur en physique, Institut français des sciences et technologies des transports, de l'aménagement et des réseaux (Ifsttar).

Christophe MARTINSONS – Docteur en physique, Chef de pôle au Centre scientifique et technique du bâtiment (CSTB).

Frédérique MOATI – Maître de conférences en biophysique et médecine nucléaire, Université Paris Sud XI / Praticien hospitalier / Radiopharmacienne / Biologiste, AP-HP Hôpital Bicêtre.

Catherine MOUNEYRAC – Directrice de l'Institut de biologie et d'écologie appliquée et Professeur en écotoxicologie aquatique à l'Université catholique de l'ouest (UCO).

Fabien NDAGIJIMANA – Professeur des universités, Université Joseph Fourier, Grenoble.

Alain SOYEZ – Responsable de laboratoires, Ingénieur conseil, Caisse d'assurance retraite et de santé au travail Nord Picardie.

Esko TOPPILA – Professeur, Directeur de recherche à l'Institut finlandais de santé au travail.

Catherine YARDIN – Professeur, chef de service, médecin biologiste à l'Hôpital Dupuytren, CHU de Limoges.

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Anthony CADÈNE – Chef de projets scientifiques – Anses

Olivier MERCKEL – Responsable de l'unité Evaluation des Risques liés aux agents physiques – Anses.

Contribution scientifique

Anthony CADÈNE – Chef de projets scientifiques – Anses

Secrétariat administratif

Sophia SADDOKI – Anses

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Nom	Affiliation	Audience	Date
Claude LAMBRÉ	Directeur de recherche Inserm	GT	08/01/2013

Sommaire

Présentation des intervenants	3
Sommaire	7
Liste des annexes	9
Liste des tableaux	11
Liste des figures	14
Glossaire	17
1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine.....	18
1.1 Contexte	18
1.2 Objet de la saisine	18
1.3 Limites du champ d'expertise	20
1.3.1 Produits concernés.....	20
1.3.2 Types de risques auxquels se rapportent l'évaluation.....	20
1.3.3 Portion du cycle de vie concernée.....	20
1.4 Modalités de traitement	20
2 <i>Evaluation des risques « nanospécifiques » sanitaires et écotoxicologiques des nano-produits</i>	21
2.1 Les problématiques induites par l'échelle nanométrique	21
2.2 Revue des méthodes existantes d'évaluation des risques adaptées aux nanomatériaux et/ou aux nano-produits	24
2.2.1 A prudent approach to nanotech environmental, health, and safety risks (LuxResearch 2005).....	25
2.2.2 Nanorisk Framework (DuPont 2007).....	26
2.2.3 Outils de gestion graduée des risques (Control Banding).....	29
2.2.4 NanoRiskCat (Hansen, Baun et al. 2011).....	36
2.2.5 GreenScreen™ v1.2.....	41
2.2.6 Grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques (OFSP 2013).....	44
2.2.7 Analyse de cycle de vie (ACV).....	47
2.2.8 Analyse décisionnelle multicritère (MCDA).....	49
2.3 Synthèse des avantages et inconvénients des méthodes exposées	50
3 <i>Construction de la méthode d'évaluation des risques</i>	54
3.1 Introduction	54
3.2 Assise de la méthode proposée	54
3.2.1 Objectifs de la méthode.....	54
3.2.2 Architecture générale de la méthode d'évaluation des risques.....	55
3.2.3 Méthodologie d'évaluation des risques - Cadre conceptuel.....	57
3.3 Phase 1 – Phase préparatoire d'analyse et de construction des scénarios à étudier ..	60
3.3.1 Contexte général – élaboration du scénario d'exposition.....	60
3.3.2 Objectifs et déroulement de la phase préparatoire de l'évaluation.....	60
3.3.3 Outil d'analyse et de construction des scénarios.....	61

3.4 Phase 2 - Évaluation des niveaux d'exposition et de danger pour une séquence d'usage.....	63
3.4.1 Description	63
3.4.2 Évaluation de l'exposition directe du consommateur	65
3.4.3 Evaluation des effets toxiques	68
3.4.4 Evaluation des effets écotoxiques	75
3.5 Phase 3 - Traitement, caractérisation, interprétation et présentation des résultats	83
3.5.1 Description	83
3.5.2 Détermination des niveaux de risques sanitaires	83
3.5.3 Format de présentation synthétique des résultats d'une évaluation	85
<i>4 Exemples d'application</i>	<i>88</i>
4.1 Avant-propos.....	88
4.2 Exemple 1 : préparation d'une dalle en béton photocatalytique par un bricoleur.....	88
4.2.1 Description de l'usage et du produit visés	88
4.2.2 Analyse du scénario.....	89
4.2.3 Evaluation de l'exposition directe	90
4.2.4 Evaluation des effets toxiques	91
4.2.5 Evaluation des effets écotoxiques	96
4.2.6 Synthèse des résultats et caractérisation des risques sanitaires	99
4.3 Exemple 2 : Consommation régulière d'une soupe (de tomate) contenant un ingrédient nanosilice	102
4.3.1 Description de l'usage et du produit visés	102
4.3.2 Analyse du scénario.....	102
4.3.3 Evaluation de l'exposition directe	103
4.3.4 Evaluation des effets toxiques	104
4.3.5 Evaluation des effets écotoxiques	107
4.3.6 Synthèse des résultats et caractérisation des risques sanitaires	108
5 Conclusions.....	109
6 Recommandations du groupe de travail.....	113
7 Bibliographie	116
8 Annexe	119

Liste des annexes

Annexe 1 : texte de l'autosaisine	119
Annexe 2 : caractérisation des paramètres physicochimiques des nanomatériaux et utilité pour l'évaluation des risques.....	122
Annexe 3 : synthèse des paramètres utilisés par une sélection de méthodes d'évaluation des risques nanospécifiques existantes	131
Annexe 4 : Outil d'analyse et de construction des scénarios.....	141
Annexe 5 : Evaluation de l'exposition directe du consommateur.....	148
Annexe 6 : évaluation des effets toxiques	159
Annexe 7 : données d'entrée utilisées pour l'évaluation des effets toxicologiques.....	169
Annexe 8 : détermination des scores et poids pour la méthode d'évaluation du niveau de danger toxicologique	174
Annexe 9 : évaluation des effets écotoxiques.....	185
Annexe 10 : données d'entrée utilisées pour l'évaluation des effets écotoxicologiques.....	195
Annexe 11 : fiche d'analyse du scénario pour le scénario de l'exemple 1.....	199
Annexe 12 : Fiche synthétique d'évaluation pour le scénario de l'exemple 1.....	203
Annexe 13 : Fiche synthétique d'évaluation pour le scénario de l'exemple 2.....	205

Sigles et abréviations

ACV : Analyse de cycle de vie

Afnor : Agence française de normalisation

Afsset : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

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

BSI : *British Standards Institution* – Institut de normalization britannique

CLP : *Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures* – Classification, étiquetage et emballage des substances et mélanges

COSHH : *Control of Substances Hazardous to Health* – Contrôle des substances dangereuses pour la santé

EQRS : Évaluation quantitative de risques sanitaires

ERS : Évaluation des risques sanitaires

MCDA : *Multi-Criteria Decision Analysis* - analyse décisionnelle multicritère

NM : nanomatériau manufacturé

NOAA : nano-objets et leurs agrégats et agglomérats.

NPR : *nanoparticules and nanorods* - nanoparticules et nanobâtonnets

NTC : nanotube de carbone

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

OFEV : Office fédéral de l'environnement (Suisse)

OFSP : Office fédéral de la santé publique (Suisse)

ONG : organisation non gouvernementale

INRS : Institut national de recherche et de sécurité

InVS : Institut de veille sanitaire

IRSN : Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire

ISO : *International Organization for Standardization* - Organisation internationale de normalisation

REACH : *Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals* - Enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques

SGH : système global harmonisé

US-EPA : *United States Environmental Protection Agency* – agence américaine de protection de l'environnement

Liste des tableaux

Tableau 1 : facteurs pris en compte pour les calculs de scores de sévérité et de probabilité d'exposition et étendue « cibles » à considérer en fonction du type de processus étudié.....	32
Tableau 2 : catégories d'effets analysés par substance chimique dans le cadre de la méthode GreenScreen™	43
Tableau 3 : groupes « cible » à considérer en fonction du type de processus étudié	45
Tableau 4 : résumé des avantages et inconvénients d'une sélection de méthodes d'évaluation des risques et outils d'aide à la gestion adaptés aux nanomatériaux.....	51
Tableau 5 : degré de pertinence du score.....	64
Tableau 6 : attribution des scores de durée d'exposition (Co1) et de conditions d'usages (Co2).....	67
Tableau 7 : niveau d'incertitude par paramètre.....	67
Tableau 8 : détermination du niveau d'exposition en fonction du score d'exposition	68
Tableau 9 : détermination du degré de pertinence et de l'incertitude sur le score d'exposition en fonction du poids d'incertitude.....	68
Tableau 10 : détermination du niveau de danger en fonction du score de danger.....	74
Tableau 11 : détermination du degré de pertinence et de l'incertitude sur le score de danger en fonction du poids d'incertitude.....	74
Tableau 12 : détermination du niveau de danger en fonction du score de danger.....	81
Tableau 13 : détermination du degré de pertinence et de l'incertitude sur le score de danger en fonction du poids d'incertitude.....	81
Tableau 14 : séquences d'usage du cycle de vie déterminées pour l'exemple 1 (dalle en béton photocatalytique)	89
Tableau 15 : scores et poids d'incertitude déterminés pour chaque facteur du calcul des niveaux d'exposition dans le cadre de l'exemple 1 pour la séquence d'usage n°2 (gâchage).....	90
Tableau 16 : résumé des scores et poids d'incertitude déterminés pour chaque voie d'exposition dans le cadre de l'exemple 1 pour la séquence d'usage n°2 (gâchage)	91
Tableau 17 : résumé des scores et poids d'incertitude déterminés pour le compartiment terrestre dans le cadre de l'exemple 1 pour la séquence d'usage n°2 (gâchage)	96
Tableau 18 : résumé des scores et poids d'incertitude déterminés pour le compartiment eau douce dans le cadre de l'exemple 1 pour la séquence d'usage n°2 (gâchage)	98
Tableau 19 : résumé des scores et poids d'incertitude déterminés pour le compartiment marin dans le cadre de l'exemple 1 pour la séquence d'usage n°2 (gâchage)	99
Tableau 20 : séquences d'usage déterminées pour l'exemple 2 (consommation régulière d'une préparation contenant un ingrédient nanosilice).....	103
Tableau 21 : scores et poids d'incertitude déterminés pour chaque facteur du calcul des niveaux d'exposition dans le cadre de l'exemple 2 (consommation régulière d'une préparation contenant un ingrédient nanosilice) pour la séquence d'usage n°3 (consommation).....	103

Tableau 22 : résumé des scores et poids d'incertitude déterminés pour la voie d'exposition orale dans le cadre de l'exemple 2 (consommation régulière d'une préparation contenant un ingrédient nanosilice) pour la séquence d'usage n°3 (consommation).....	104
Tableau 23 : résumé des scores et poids d'incertitude déterminés pour le compartiment eau douce dans le cadre de l'exemple 2 pour la séquence d'usage n°3 (consommation).....	107
Tableau 24 : synthèse des paramètres utilisés pour la prise en compte de l'exposition de l'Homme pour NanoriskCat, Control Banding et la grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques de l'OFSP..	132
Tableau 25 : synthèse des paramètres utilisés pour la prise en compte de la dispersion environnementale pour NanoriskCat, Control Banding et la grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques de l'OFSP	134
Tableau 26 : synthèse des paramètres utilisés pour la prise en compte du danger nanospécifique pour l'Homme (toxicité) pour NanoriskCat, Control Banding et la grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques de l'OFSP	135
Tableau 27 : synthèse des paramètres utilisés pour la prise en compte du danger nanospécifique pour l'environnement (écotoxicité) pour NanoriskCat, Control Banding et la grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques de l'OFSP	139
Tableau 28 : attribution du score Nm en fonction de la fraction massique de nanomatériaux	152
Tableau 29 : attribution du score Em en fonction du scénario et du nano-produit.....	153
Tableau 30 : attribution du score Tr pour chaque voie d'exposition.....	153
Tableau 31 : attribution du score Co en fonction du facteur temps et des circonstances du scénario	154
Tableau 32 : score de l'exposition	154
Tableau 33 : poids relatif de chaque score.....	155
Tableau 34 : niveau d'incertitude.....	155
Tableau 35 : domaine de variation du poids d'incertitude sur l'exposition	156
Tableau 36 : incertitude sur le score de l'exposition.....	156
Tableau 37 : degré de pertinence du score de l'exposition.....	157
Tableau 38 : scores de danger et poids d'incertitude pour la partie « effets locaux <i>in vivo</i> »	163
Tableau 39 : scores de danger et du poids d'incertitude pour la partie « effets locaux / <i>in vitro</i> »	163
Tableau 40 : scores de danger et poids d'incertitude pour la partie « effets locaux / caractéristiques physico-chimiques ».....	164
Tableau 41 : conditions d'étude des effets systémiques en fonction des connaissances relatives au passage de la barrière de la voie d'exposition	164
Tableau 42 : scores de danger et poids d'incertitude pour la partie « effets systémiques / toxicité organospécifique <i>in vivo</i> »	165
Tableau 43 : scores de danger et poids d'incertitude pour la partie « effets systémiques / toxicité organospécifique <i>in vitro</i> ».....	165
Tableau 44 : scores et poids d'incertitude pour la partie « effets systémiques / caractéristiques physico-chimiques ».....	165
Tableau 45 : scores de bioaccumulation	166
Tableau 46 : traduction du poids d'incertitude en intervalle de confiance sur le score de danger.....	166

Tableau 47 : degré de pertinence du score de danger	167
Tableau 48 : types d'effets recherchés pour l'évaluation des niveaux de danger	169
Tableau 49 : scores et poids d'incertitude pour la partie « écotoxicité court terme <i>in vivo</i> »	190
Tableau 50 : scores et poids d'incertitude pour la partie « biomarqueurs - court terme »	191
Tableau 51 : scores et poids d'incertitude pour la partie « écotoxicité long terme <i>in vivo</i> »	192
Tableau 52 : scores et poids d'incertitude pour la partie « biomarqueurs - long terme »	192
Tableau 53 : scores et poids d'incertitude pour la partie « bioaccumulation »	192
Tableau 54 : traduction du poids d'incertitude en intervalle de confiance sur le score de danger.....	193
Tableau 55 : degré de pertinence du score de danger	194
Tableau 56 : répartition par le groupe de travail des lignes directrices OCDE en fonction des compartiments environnementaux et du type d'effet étudié	197

Liste des figures

Figure 1 : schéma explicatif du modèle de gestion des risques <i>Nano Risk Framework</i>	27
Figure 2 : schéma du cycle-de-vie.....	28
Figure 3 : détermination des scores du niveau de risque (RL) en fonction du score de sévérité (en ordonnée) et du score de probabilité (en abscisse) pour Nanotool 2.0.....	31
Figure 4 : bandes de danger considérées pour le matériau « parent » basées sur l'attribution des groupes de danger de l'outil <i>e-COSSH Essentials</i>	33
Figure 5 : schéma de fonctionnement de l'attribution d'une bande de danger au nanomatériau pour l'outil de gestion gradué des risques de l'Anses.....	34
Figure 6 : attribution des bandes d'exposition pour l'outil de gestion gradué des risques de l'Anses.....	35
Figure 7 : matrice des classes de maîtrise à mettre en place au regard de la combinaison du niveau de danger et du potentiel d'émission pour l'outil de gestion gradué des risques de l'Anses.....	35
Figure 8 : expression simplifiée des résultats pour NanoRiskCat.....	37
Figure 9 : catégorisation de la matrice du produit pour NanoRiskCat.....	38
Figure 10 : arbre décisionnel de NanoRiskCat de détermination du potentiel de danger pour l'Homme.....	39
Figure 11 : arbre décisionnel de NanoRiskCat de détermination du potentiel de danger pour l'environnement.....	40
Figure 12 : exemple de représentation de classification et de comparaison des dangers de substances chimiques pour GreenScreen™.....	43
Figure 13 : schéma général du déroulement de l'évaluation des risques.....	56
Figure 14 : description de la phase d'analyse et de construction des scénarios.....	60
Figure 15 : description de la phase d'évaluation des niveaux d'exposition et de danger pour une séquence d'usage.....	63
Figure 16 : détermination d'un niveau d'exposition ou de danger en fonction de son score S et du poids d'incertitude associé $P(S)$	64
Figure 17 : modélisation fonctionnelle de l'exposition aux nanomatériaux.....	65
Figure 18 : voies de transfert et d'exposition.....	66
Figure 19 : exemple de représentation schématique des résultats d'évaluation des niveaux d'exposition et des degrés de pertinence pour une séquence d'usage.....	68
Figure 20 : schéma général d'évaluation du niveau de danger pour une voie d'exposition.....	70
Figure 21 : détail du schéma général d'évaluation du danger (effets irréversibles connus).....	71
Figure 22 : détail du schéma général d'évaluation du danger (effets locaux).....	72
Figure 23 : détail du schéma général d'évaluation du danger (effets systémiques).....	73
Figure 24 : exemple de représentation schématique des résultats d'évaluation des niveaux de danger et des degrés de pertinence pour une séquence d'usage.....	75
Figure 25 : schéma simplifié d'un réseau trophique.....	76
Figure 26 : schéma d'évaluation du niveau de danger pour un niveau trophique d'un compartiment environnemental.....	78

Figure 27 : détail du schéma d'évaluation du niveau de danger pour un niveau trophique d'un compartiment environnemental (effets court-terme)	79
Figure 28 : détail du schéma d'évaluation du niveau de danger pour un niveau trophique d'un compartiment environnemental (effets long-terme).....	80
Figure 29 : schéma général d'évaluation du niveau de danger écotoxicologique pour un compartiment environnemental	81
Figure 30 : exemple de représentation graphique des résultats de l'évaluation des dangers écotoxicologiques pour le compartiment environnemental « milieux terrestres ».....	82
Figure 31 : description de la phase d'analyse des résultats.....	83
Figure 32 : matrice de détermination de niveau de risque	83
Figure 33 : détermination du niveau de risque, exemple avec un niveau de danger non évaluable	84
Figure 34 : détermination du niveau de risque, exemple avec un niveau multiple d'exposition et un seul niveau de danger	84
Figure 35 : détermination du niveau de risque, exemple avec des niveaux multiples d'exposition et de danger	85
Figure 36 : proposition de format de présentation synthétique des résultats d'évaluation : informations générales	86
Figure 37 : proposition de format de présentation synthétique des résultats d'évaluation : données d'évaluation pour une séquence d'usage	87
Figure 38 : résumé des niveaux d'exposition déterminés pour la séquence d'usage n°2 (gâchage) de l'exemple 1 (construction d'une dalle en béton photocatalytique par un bricoleur)	91
Figure 39 : schéma récapitulatif de l'analyse des effets toxiques pour la voie respiratoire (exemple 1)	94
Figure 40 : schéma récapitulatif de l'analyse des effets toxiques pour la voie cutanée (exemple 1)	94
Figure 41 : schéma récapitulatif de l'analyse des effets toxiques pour la voie orale (exemple 1)	95
Figure 42 : résumé des niveaux de dangers toxicologiques déterminés pour la séquence d'usage n°2 (gâchage) de l'exemple 1	95
Figure 43 : résumé des niveaux de dangers écotoxicologiques pour le compartiment terrestre déterminés pour la séquence d'usage n°2 (gâchage) de l'exemple 1	97
Figure 44 : résumé des niveaux de dangers écotoxicologiques pour le compartiment eau douce déterminés pour la séquence d'usage n°2 (gâchage) de l'exemple 1	98
Figure 45 : résumé des niveaux de dangers écotoxicologiques pour le compartiment milieux marins déterminés pour la séquence d'usage n°2 (gâchage) de l'exemple 1	99
Figure 46 : détermination du niveau de risque sanitaire individuel pour la voie respiratoire (exemple 1)	100
Figure 47 : détermination du niveau de risque sanitaire individuel pour la voie cutanée (exemple 1)	100
Figure 48 : détermination du niveau de risque sanitaire individuel pour la voie orale (exemple 1)	101
Figure 49 : résumé des niveaux d'exposition déterminés pour la séquence d'usage n°3 (consommation) de l'exemple 2 (consommation régulière d'une préparation contenant un ingrédient nanosilice)	104
Figure 50 : schéma récapitulatif de l'analyse des effets toxiques pour la voie orale (exemple 2)	106
Figure 51 : résumé des niveaux de danger déterminés pour la séquence d'usage n°3 (consommation) de l'exemple 2.....	106

Figure 52 : résumé des niveaux de dangers écotoxicologiques pour le compartiment eau douce déterminés pour la séquence d'usage n°3 (consommation) de l'exemple 2.....	108
Figure 53 : détermination du niveau de risque sanitaire individuel pour la voie orale (exemple 2)	108
Figure 54 : images d'échantillon de nanotubes de carbone par microscopie électronique (MEB et MET) ..	125
Figure 55 : images de cellules de mesures BET	127
Figure 56 : représentation schématique des expositions directe et indirecte	148
Figure 57 : modélisation fonctionnelle de l'exposition aux nanomatériaux	149
Figure 58 : voies de transfert et d'exposition.....	151
Figure 59 : détermination d'un niveau d'exposition pour une voie d'exposition en fonction du score d'exposition (E_s) de et son incertitude (ΔE_s)	157
Figure 60 : exemple de représentation schématique des résultats d'évaluation des niveaux d'exposition et des degrés de pertinence pour une séquence d'usage	158
Figure 61 : schéma général d'évaluation du niveau de danger pour une voie d'exposition	161
Figure 62 : détermination d'un niveau de danger pour les effets systémiques pour une voie d'exposition en fonction du score de danger (D_s) de et son incertitude (ΔD_s)	167
Figure 63 : exemple de représentation schématique des résultats d'évaluation des niveaux de danger et des degrés de pertinence pour une séquence d'usage	168
Figure 64 : schéma simplifié d'un réseau trophique.....	185
Figure 65 : schéma d'évaluation du niveau de danger pour un niveau trophique d'un compartiment environnemental	188
Figure 66 : schéma général d'évaluation du niveau de danger écotoxicologique pour un compartiment environnemental	189
Figure 67 : détermination d'un niveau de danger pour les effets écotoxicologiques court terme pour un organisme en fonction du score de danger (D_{ct}) de et son incertitude (ΔD_{ct})	193
Figure 68 : exemple de représentation graphique des résultats de l'évaluation des dangers écotoxicologiques pour le compartiment environnemental « milieux terrestres ».....	194

Glossaire

Agglomérat : ensemble de particules faiblement liées, d'agrégats ou mélange des deux dont l'aire de la surface externe résultante est similaire à la somme des aires de surface de chacun des composants (ISO/TS 27687:2008).

Agrégat : ensemble de particules comprenant des particules faiblement liées ou fusionnées dont l'aire de la surface externe résultante peut être significativement plus petite que la somme des aires de surface calculées de chacun des composants (ISO/TS 27687:2008).

Nano-échelle : gamme de taille s'étendant approximativement de 1 nm à 100 nm (ISO/TS 27687:2008).

Nano-objet : matériau dont une, deux ou les trois dimensions externes sont à la nano-échelle (ISO/TS 27687:2008).

Nano-produit : produit fini contenant des nanomatériaux manufacturés.

Nanofibre : nano-objet dont deux dimensions externes similaires sont à la nano-échelle et dont la troisième dimension est significativement plus grande (ISO/TS 27687:2008).

Nanofeuillet : nano-objet dont une dimension externe est à la nano-échelle et dont les deux autres sont significativement plus grandes (ISO/TS 27687:2008).

Nanomatériau : matériau ayant une dimension externe à la nano-échelle ou ayant une structure interne ou une structure externe à la nano-échelle (ISO/TS 80004-1:2010).

Nanomatériau manufacturé : nanomatériau produit intentionnellement avec des propriétés ou une composition spécifiques à des fins commerciales (ISO/TS 80004-1:2010).

Nanoparticule : nano-objet dont les trois dimensions externes sont à la nano-échelle (ISO/TS 27687:2008).

NOAA : nano-objets et leurs agrégats et agglomérats de plus de 100 nm. (ISO/TR 13014).

1 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1 Contexte

Le rapport de l'Anses intitulé « Évaluation des risques liés aux nanomatériaux pour la population générale et pour l'environnement », publié le 24 mars 2010, a clairement mis en lumière d'une part les fortes incertitudes scientifiques concernant les risques potentiels associés aux usages des produits finis contenant des nanomatériaux manufacturés (les nano-produits) et d'autre part le manque de traçabilité de la filière « nanomatériaux », rendant l'évaluation de l'exposition de la population à ces objets extrêmement complexe.

Ces incertitudes résultent de la conjugaison de plusieurs facteurs :

- la forte spécificité des effets sanitaires et environnementaux des nanomatériaux en fonction de leurs multiples paramètres physicochimiques (logique au cas par cas et non par substance) ;
- des difficultés de caractérisation à la fois des nanomatériaux et de l'exposition ;
- des limites de connaissance en toxicologie et en écotoxicologie dans le cas des nanomatériaux ;
- en outre, le nanomatériau issu d'un produit fini n'est pas nécessairement identique à celui initialement intégré dans ce produit. Les connaissances disponibles sur le nanomatériau manufacturé entrant ne sont donc pas toujours pertinentes en matière d'évaluation des risques liés à l'usage d'un produit le contenant ;
- enfin, les propriétés des nanomatériaux issus du produit fini sont susceptibles d'évoluer au cours des différentes étapes de vie du produit, ce qui induit de possibles évolutions des effets sanitaires et environnementaux associés à ce nanomatériau au cours du temps.

Les réflexions portant sur la réalisation d'un modèle pragmatique d'évaluation des risques sanitaires liés aux usages des produits contenant des nanomatériaux manufacturés (nano-produits) avaient déjà été entamées au cours de l'expertise précédente consacrée à l'étude des risques liés à quelques produits destinés au grand public. Quelques modèles existants d'évaluation de risques avaient été analysés. Cependant, le travail avait démontré la difficulté à évaluer les risques en l'absence de données spécifiques et la nécessité du caractère pluridisciplinaire de cette évaluation.

1.2 Objet de la saisine

Dans un contexte dominé par de fortes incertitudes scientifiques, la gestion des risques ne peut s'appuyer aujourd'hui que sur l'interprétation de données partielles. En effet, ces signaux faibles d'information sont les seuls disponibles pour éclairer les gestionnaires des risques et leur permettre d'anticiper des décisions fondées sur la base des connaissances scientifiques régulièrement actualisées sans attendre que des alertes de dangers/risques ne se concrétisent plus tard (trop tard) en dangers/risques avérés.

En l'absence d'outils disponibles adéquats, l'Anses a décidé de s'autosaisir le 1^{er} octobre 2010 afin de produire une méthode d'évaluation des risques s'appliquant aux produits de consommation courante contenant des nanomatériaux manufacturés. Cette méthode permettra d'intégrer au processus d'évaluation les signaux faibles détectés, de les interpréter et de proposer un état des connaissances disponibles et des niveaux de preuves associés.

Afin de parvenir à cet objectif ambitieux, plusieurs orientations d'ordre technique ont été pressenties pour ces travaux :

- tout d'abord, une approche semi-quantitative de l'évaluation est suggérée : le produit d'expertise visera à calculer, pour un produit et un scénario donnés, des « scores » se rapportant distinctement à l'évaluation des risques sanitaires pour la population générale, à l'évaluation des risques écotoxicologiques mais aussi aux niveaux d'incertitude associés à ces évaluations, constituant les niveaux de confiance respectifs à accorder à ces résultats. Dans l'idéal, ces résultats pourront être assemblés sous une forme synthétique ;
- un modèle de calcul à réponses fermées est fortement conseillé de par la nécessité de cadrer objectivement les réponses apportées, et donc de limiter l'aspect subjectif de l'évaluation. Dans le détail, ce type de modèle, analogue à la grille de cotation des offices fédéraux suisses¹, propose une liste de questions à renseigner pour chacune desquelles un choix de réponses est préétabli, chacune de ces réponses possibles étant associée à un score prédéfini utilisé pour les calculs des scores de danger / exposition / risque et d'incertitude ;
- par souci de lisibilité du mécanisme d'évaluation et des résultats qu'il produit, il a été suggéré de concevoir une méthode de calcul permettant dans un premier temps de calculer distinctement des scores se rapportant :
 - au niveau d'exposition ;
 - au niveau de danger toxicologique ;
 - au niveau de dispersion environnementale ;
 - au niveau de danger écotoxicologique.

L'évaluation du risque pourra s'effectuer dans un second temps par la combinaison d'un niveau de danger avec celui d'un niveau d'exposition ou dispersion ;

- afin d'intégrer l'ensemble des informations disponibles et d'aboutir au résultat d'évaluation présentant le plus haut niveau de preuve possible, l'algorithme de calcul du niveau de danger pourra être conçu de manière à prioriser les données entrantes utilisées. Ainsi, les propriétés (éco)toxicologiques du nanomatériau considéré pourront être préférentiellement utilisées, les informations de plus faible pertinence, telles que les caractéristiques physicochimiques de ce même nanomatériau, ne pourraient être employées que dans un deuxième temps pour suppléer, lorsque cela est possible, les informations (éco)toxicologiques spécifiques manquantes, le score d'incertitude étant impacté en conséquence par l'approximation apportée. Dans l'éventualité où ces données alternatives seraient elles aussi manquantes, il est conseillé de maximiser les scores de danger et d'incertitudes attribués à la propriété toxicologique en question ;
- l'identification de ces paramètres, données d'entrée de l'algorithme de calcul, pourra s'appuyer sur les travaux existants de l'OCDE (59 paramètres OCDE : caractérisation, données toxicologiques et écotoxicologiques) et de l'ISO (8 paramètres clés pour la caractérisation physicochimique des nanomatériaux) ;
- enfin, compte tenu de l'importance des différentes étapes de vie d'un produit au regard des risques sanitaires et écotoxicologiques, cette méthode d'évaluation des risques devra tenter d'intégrer la prise en compte de ces multiples étapes de vie du produit.

Le produit de ces travaux d'expertise devra permettre d'exploiter et de donner un sens aux futures données générées par divers projets internationaux (OCDE, Nanogénotox, etc.) mais devra être suffisamment évolutif pour intégrer régulièrement l'avancée des connaissances scientifiques.

¹ FOPH-FOEN (2008). La grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques.

1.3 Limites du champ d'expertise

1.3.1 Produits concernés

Concernant le champ d'application, la méthode d'évaluation s'applique à un produit fini contenant initialement des nanomatériaux manufacturés (nano-produits) pour un scénario donné. Dans les termes de l'autosaisine, les produits finis demandant une gestion spécifique des risques (applications médicales par exemple) sont exclus de ce champ d'application.

1.3.2 Types de risques auxquels se rapportent l'évaluation

Les différents résultats issus du modèle d'évaluation se rapportent à deux types de risques distincts :

- les risques sanitaires pour les consommateurs et, plus largement, pour la population générale ;
- les dangers écotoxicologiques.

1.3.3 Portion du cycle de vie concernée

Toutes les étapes du cycle de vie du nano-produit peuvent être prises en compte à l'exception des étapes de production et de recyclage.

1.4 Modalités de traitement

La présente expertise collective a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise » (mai 2003) avec pour objectif le respect des points suivants : compétence, indépendance, transparence, traçabilité.

Un groupe de 10 experts a été constitué en septembre 2011, suite à un appel public à candidatures. Les experts ont été recrutés pour leurs compétences scientifiques et techniques dans les domaines de l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux, et des nanomatériaux notamment. La composition détaillée de ce groupe figure au début de ce rapport.

Le groupe a également auditionné M. Claude LAMBRÉ, directeur de recherche honoraire à l'Inserm, afin de prendre connaissance plus en détail des travaux effectués au sein de l'organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) sur la thématique des nanomatériaux manufacturés.

Les travaux du groupe d'experts ont été régulièrement présentés au CES « Évaluation des risques liés aux agents physiques, aux grands aménagements et aux nouvelles technologies » de l'Anses (les 16 septembre 2011, 18 septembre 2012, 7 novembre 2013, 10 février 2014, 28 mars 2014, 14 mai 2014, 20 juin 2014 et 7 juillet 2014). Le rapport d'expertise a été adopté à l'unanimité moins une abstention le 19 septembre 2014, et la synthèse d'expertise collective a été adoptée à l'unanimité le 19 septembre 2014.

2 Evaluation des risques « nanospécifiques » sanitaires et écotoxicologiques des nano-produits

2.1 Les problématiques induites par l'échelle nanométrique

► *Des données disponibles peu adaptées au cas des nanomatériaux*

Les nanomatériaux sont constitués de structures élémentaires dont au moins une des dimensions est à l'échelle nanométrique. Cette caractéristique dimensionnelle est susceptible de conférer aux matériaux des propriétés ou comportements particuliers, laissant entrevoir de nombreuses applications plus ou moins innovantes.

Compte-tenu de ces possibles effets d'échelle (propriétés attendues qui constituent d'ailleurs le plus souvent l'argument de justification à l'intégration de nanomatériaux manufacturés dans des produits de consommation courante revendiqué par les producteurs), des différences notables en matière d'évaluation du risque (toxicité – écotoxicité et devenir dans l'environnement) sont également probables.

Ainsi, les données relatives aux risques sanitaires et écotoxicologiques actuellement disponibles et classiquement répertoriées par substance chimique ne sont pas directement transposables aux nanomatériaux constitués de la même substance (par exemple, les connaissances accumulées en toxicologie sur les particules d'or, issues d'études effectuées avec des particules de dimensions d'ordre micrométrique ne peuvent être utilisées qu'après vérification de leur pertinence en prenant en compte ces effets d'échelle).

► *Des données (éco)toxicologiques très spécifiques*

Les propriétés des matériaux sont fonction d'une combinaison de paramètres dont celui de la nature chimique de la substance. Pour un nanomatériau d'une substance donnée, ces propriétés sont susceptibles d'être fortement modulées par d'autres caractéristiques telles que, par exemple, la taille et la forme des particules. Dans cette logique, l'ISO a identifié huit paramètres physicochimiques clés des nano-objets et leurs agrégats et agglomérats (NOAA) manufacturés à caractériser au préalable de toute étude toxicologique² :

- taille des particules / distribution granulométrique ;
- état d'agrégation/agglomération dans le milieu considéré ;
- forme ;
- aire de surface / aire de surface spécifique ;
- composition et pureté (taux d'impuretés) ;
- composition chimique³ de surface ;
- charge superficielle ;
- solubilité et dispersibilité.

Considérant l'importance de l'ensemble de ces paramètres pour l'évaluation des risques des nanomatériaux, le paradigme simpliste consistant à assigner une toxicité unique en fonction d'un seul de ces paramètres, la nature chimique de la substance, n'est pas acceptable pour ces objets.

² FD ISO/TR 13014

³ Incluant la structure cristalline.

Par conséquent, non seulement les données toxicologiques disponibles pour une substance ne sont pas nécessairement applicables aux nanomatériaux de cette même substance mais également, dans la continuité de ce raisonnement, les informations toxicologiques recueillies pour un nanomatériau d'une substance donnée (dioxyde de titane par exemple) ne sont pas directement transposables à un autre nanomatériau de cette même substance si leurs caractéristiques physicochimiques ne sont pas identiques.

Cette particularité des nanomatériaux de requérir des données fortement spécifiques à leur caractérisation physicochimique afin de mener à bien leur évaluation de risques entraîne le besoin de disposer de très nombreuses données. Cette exigence est encore plus importante dans le cadre d'une étude de risque portée sur plusieurs étapes du cycle de vie du nanomatériau, si l'on considère les possibles modifications physicochimiques conséquentes aux interactions avec l'environnement.

► **Des données (éco)toxicologiques complexes à générer**

La caractérisation physicochimique des nanomatériaux manufacturés en amont de toute étude toxicologique ou écotoxicologique s'avère primordiale afin, dans un premier temps, d'identifier les objets étudiés et donc de permettre d'évaluer les résultats issus de ces essais, de les comparer entre eux et d'aider à leur interprétation. S'il existe actuellement un large consensus sur cette nécessité de caractérisation, il demeure *a priori* impossible de déterminer une hiérarchie parmi ces paramètres (classement par ordre d'importance ou de pertinence), qui peut varier d'un nanomatériau à un autre. Dans la pratique, la mise en œuvre de cette étape analytique et l'utilisation de ces résultats demeurent sources de controverses (Annexe 2).

En effet, les méthodes analytiques actuellement proposées ne sont pas toujours bien adaptées à l'étude des nanomatériaux ; ces limitations techniques peuvent générer des biais expérimentaux. Par ailleurs, il est impossible de déterminer une technique unique de caractérisation pour un paramètre physicochimique donné qui soit applicable à l'ensemble des nanomatériaux. Il en résulte que plusieurs méthodes de caractérisation (technique analytique et protocole expérimental) co-existent et les résultats issus de ces différentes méthodes de caractérisation peuvent s'avérer difficilement comparables.

À ces complications techniques s'ajoute une problématique d'ordre plus fondamentale : certaines caractéristiques d'intérêt pour la caractérisation, telles que la charge surfacique des particules ou l'état d'agrégation/agglomération, sont faiblement intrinsèques. Elles peuvent donc dépendre du temps (exemple : effet de sédimentation pour l'état d'agglomération) et/ou de l'environnement des nanomatériaux (exemple : force ionique de la suspension pour la charge surfacique). Ces facteurs expérimentaux doivent être fixés de la manière la plus pertinente pour l'étude biologique visée. Pour un nanomatériau donné, il ne peut donc pas exister de valeurs uniques à ces paramètres mais des résultats obtenus dans des conditions particulières bien définies (scénarios).

Au-delà de cette difficulté associée à la caractérisation des nanomatériaux, les lignes directrices utilisées pour les essais toxicologiques et écotoxicologiques des substances chimiques classiques ne sont pas toujours adaptées à l'étude des nanomatériaux, de même qu'ils ne le sont pas pour d'autres types de substances non solubles dans l'eau. Des travaux initiés en 2006 à l'OCDE en vue de leur adaptation sont toujours en cours. Il n'existe donc pas à l'heure actuelle de protocole expérimental communément admis permettant d'évaluer la toxicité ou l'écotoxicité de ces objets applicable à l'ensemble des nanomatériaux manufacturés. Afin de produire des résultats scientifiquement acceptables, les protocoles d'essais (éco)toxicologiques employés doivent être adaptés au cas par cas de la manière la plus pertinente possible.

Actuellement, il ne semble pas se dégager de généralisation quant au sens de l'évolution de l'(éco)toxicité des nanomatériaux en fonction de l'évolution individuelle de chacun de ces paramètres. L'état des connaissances actuelles ne permet donc pas de disposer d'une méthode généralisée d'extrapolation des données (éco)toxicologiques d'un nanomatériau manufacturé à un autre sur la base de leurs différences de caractérisation.

► **Des expositions complexes à quantifier et à exprimer**

Les travaux menés jusqu'ici dans le domaine de l'évaluation des risques des nanomatériaux (Anses 2010; Hunt et Riediker 2011; Kuhlbusch, Asbach *et al.* 2011; Maynard 2007; Olabarrieta, Zorita *et al.* 2012; Van Landuyt, Hellack *et al.* 2014) ont mis en évidence diverses difficultés, à commencer par de fortes limites dans l'évaluation de l'exposition (limites techniques de l'appareillage existant pour ces dimensions, distinction des contributions spécifiques dans un bruit de fond non négligeable, dynamiques temporelles rapides, *etc.*). Néanmoins, de fortes progressions de la métrologie appliquée aux nanomatériaux ont été observées ces dernières années et tendent à réduire ces difficultés.

Sur un plan plus fondamental, la détermination d'une unité de mesure de quantification des nanomatériaux permettant d'assurer la comparabilité des résultats constitue l'un des enjeux majeurs actuels. Objet de réflexion au niveau international depuis quelques années, il ne semble cependant pas émerger pour l'instant de mesurande⁴ qui puisse répondre de manière complètement satisfaisante aux critères de faisabilité métrologique et de pertinence biologique.

Ainsi, l'emploi de la concentration massique couramment usitée pour des raisons de simplicité métrologique est remis en cause pour son manque flagrant de représentativité des effets biologiques. En effet, il semble maintenant généralement admis que les effets des nanomatériaux soient plus associés à la surface développée de ces particules lors de l'exposition et/ou au nombre de particules concernées plutôt qu'à leur masse (Oberdorster, Oberdorster *et al.* 2007). Un nombre croissant de chercheurs en toxicologie et en écotoxicologie expriment et comparent les résultats de leurs études en quantifiant les doses utilisées sous forme de nombre de particules ou bien de surface spécifique biologiquement accessible, ce qui sous-entend cependant de nombreuses hypothèses de calcul (distribution homogène des nano-objets en matière de composition et de morphologie – ce qui est rarement le cas).

► **Un nanomatériau susceptible d'évoluer au cours de la vie du nano-produit**

Si des efforts importants sont menés en matière de recherche en toxicologie et en écotoxicologie afin de générer des données utiles à l'évaluation des risques, la quasi-totalité de ces travaux sont réalisés sur les nanomatériaux manufacturés d'origine. Or, les nanomatériaux sont extrêmement réactifs, ils sont donc susceptibles de réagir avec leur environnement et de voir leurs propriétés modifiées. L'analyse des risques liés à un produit suppose de prendre en compte ses évolutions.

► **Des lacunes de connaissances qui entravent le déroulement correct de l'évaluation quantitative des risques**

Proposée pour la première fois en 1983 par l'Académie des sciences américaine (*National Research Council*), la méthode d'évaluation quantitative de risques sanitaires (EQRS) constitue un outil maintenant classique d'évaluation des risques sanitaires (NAS 1983). Son principe, tel que défini par ses concepteurs, repose sur « l'utilisation de faits scientifiques pour définir les effets sur la santé d'une exposition d'individus ou de populations à des matériaux ou à des situations dangereuses ».

L'expression du risque dans cette démarche d'évaluation est basée sur le croisement de l'exposition à une substance avec son danger intrinsèque. Conventionnellement, la démarche d'évaluation est conduite en quatre étapes :

- l'identification des dangers ;
- la sélection des valeurs toxicologiques de référence (relations doses-réponses) ;
- l'estimation de l'exposition humaine ;
- et, au final, la caractérisation des risques.

⁴ grandeur physique objet de la mesure

L'évaluation des risques écotoxicologiques est menée de manière similaire.

Dans le cadre de travaux d'un projet européen intitulé *NanoImpactnet*⁵, les incertitudes et complexités inhérentes aux nanomatériaux à la source de ces difficultés d'évaluation ont été analysées (Hunt et Riediker 2011). Au-delà de ces considérations de disponibilité de l'information, des limites méthodologiques ont été identifiées pour l'application de l'EQRS aux nanomatériaux (Anses 2010; Boize, Borie *et al.* 2008; Hunt et Riediker 2011). De récents travaux sur les nanomatériaux laissent supposer que la réponse biologique pourrait en effet s'avérer non monotone⁶ d'un point de vue toxicologique et/ou écotoxicologique, c'est-à-dire que des effets pourraient être observés à faibles concentrations. Cette observation est couramment expliquée par des effets de biodisponibilité (particules élémentaires isolées à faible concentration mais agrégées à plus fortes concentrations). Enfin, la mesurande pertinente permettant d'exprimer une exposition ou une dose reste toujours à définir (voir paragraphe précédent). Ceci contribue à rendre plus difficile l'évaluation quantitative des risques sanitaires et écotoxicologiques.

Appliquée au cas des nanomatériaux et aux nano-produits, le principe de cette démarche quantitative se heurte à la difficulté d'estimer l'exposition en fonction du scénario retenu et à l'absence flagrante de données, notamment toxicologiques et plus encore écotoxicologiques, spécifiques au nanomatériau étudié (Anses 2010). La mise en œuvre de l'évaluation quantitative des risques ne peut aboutir qu'à l'identification des lacunes de connaissances.

Dans la pratique, depuis l'établissement du règlement européen REACh, toute substance chimique mise sur le marché (pour les quantités supérieures à 1 tonne) doit faire l'objet d'une évaluation de danger par le producteur, distributeur ou importateur. Ces nanomatériaux manufacturés font donc réglementairement l'objet d'évaluations de danger et/ou de risque, cependant celles-ci répondent peu souvent aux exigences de spécificité liées au produit lui-même et n'en garantissent donc pas l'innocuité.

2.2 Revue des méthodes existantes d'évaluation des risques adaptées aux nanomatériaux et/ou aux nano-produits

En réponse aux difficultés soulevées par les nanomatériaux en matière d'évaluation des risques sanitaires (voir le chapitre précédent), plusieurs démarches alternatives d'évaluation des risques et outils destinés à guider l'action (gestion des risques) dans un tel contexte d'incertitude sont actuellement disponibles.

Chaque méthode est conçue pour répondre à des objectifs différents (exemples : aide à la prévention des risques professionnels, hiérarchisation de risques pour des nano-produits / *etc.*). Chacune se focalise sur des objets distincts (exemples : nanomatériaux, nano-produits, nanoparticules uniquement, *etc.*) et pour des cibles spécifiques (exemples : consommateur, population générale, travailleur, *etc.*). Par exemple, le comité scientifique pour la sécurité des consommateurs a récemment publié un guide pour l'évaluation de la sécurité des nanomatériaux utilisés dans les produits cosmétiques⁷. En conséquence, leurs principes de fonctionnement et logiques mises en œuvre sont souvent hétérogènes.

Le groupe de travail a tout d'abord répertorié ces divers outils et démarches méthodologiques, puis les a analysés.

Cette étape d'identification de l'existant a reposé sur les connaissances des experts et sur une analyse bibliographique. Compte-tenu de l'intérêt méthodologique évident en matière d'évaluation des risques que comportent les outils conçus pour aider à la gestion des risques professionnels,

⁵ <http://www.nanoimpactnet.eu/>.

⁶ ces substances peuvent entraîner des effets indésirables à faibles doses, mais pas nécessairement à des doses plus élevées. Elles ne suivent donc pas la courbe dose-réponse classique, selon laquelle les effets indésirables sont plus probables lorsque les doses sont plus élevées. Une telle courbe dose-réponse est désignée par l'expression « courbe dose-réponse non monotone ».

⁷ http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_005.pdf.

ceux-ci ont été également considérés, bien que s'appliquant au cadre professionnel, domaine spécifiquement exclu du champ de la méthode d'évaluation des risques visée.

Une sélection des démarches alternatives d'évaluation des risques et outils destinés à la gestion des risques les plus pertinents parmi ceux identifiés est abordée dans ce chapitre. Leurs logiques de fonctionnement respectives et démarches d'évaluation des risques, analysées plus en détails en Annexe 3, sont brièvement décrites dans ce chapitre ainsi que les finalités et contextes d'applications auxquels ces outils se rapportent. Enfin, les points remarquables de chacun de ces outils, avantages et inconvénients au regard des objectifs de ce travail d'expertise, sont résumés dans un tableau synthétique.

2.2.1 A prudent approach to nanotech environmental, health, and safety risks (LuxResearch 2005)

► **Finalités**

Le cabinet de consultants *Lux Research* a élaboré un outil « clé en main » simple et rapide permettant l'évaluation qualitative du risque nano-spécifique d'un produit fini sur l'ensemble de son cycle de vie.

► **Domaine d'application**

Cette méthode vise à estimer un niveau de risque nanospécifique pour la santé estimé au final pour l'ensemble du cycle de vie d'un produit contenant des nanoparticules manufacturées. Les résultats expriment également le potentiel de danger intrinsèque estimé de la nanoparticule manufacturée ainsi que les potentiels d'exposition estimés pour trois phases du cycle de vie (production / utilisation / fin de vie).

► **Principes de fonctionnement**

Reprenant le cadre standard des évaluations de risques sanitaires, le niveau de risque d'un produit est défini à partir du niveau de danger intrinsèque du nanomatériau et du niveau d'exposition/dispersion durant le cycle de vie du produit fini.

Dans le détail, le niveau de danger, caractérisé par une échelle à trois degrés (faible, moyen et élevé) se rapporte directement aux types ou familles de nanomatériaux employés (fullerènes, dioxyde de titane, oxydes de zinc, etc.). La classification de ce niveau est prédéterminée suivant plusieurs critères déclarés par les auteurs.

De manière identique, la cotation du niveau d'exposition, toujours dans un référentiel à trois échelons (faible, moyen et élevé), est prédéfinie en fonction de la catégorie de produit, en distinguant des étapes du cycle de vie de ce produit (production / utilisation / fin de vie). Un certain nombre de critères sont précisés pour estimer ces niveaux d'exposition.

Le niveau de risque nano-spécifique du produit, toujours défini en trois niveaux (faible, moyen et élevé), provient de la combinaison des niveaux de danger et des niveaux d'exposition estimés dans les étapes précédentes. Le résultat, sous forme de tableau croisant le type de nanomatériau avec le type d'application et intégrant un code couleur intuitif, aboutit à une présentation schématique des risques.

► **Avantages / inconvénients**

L'aspect synthétique de l'expression de ces résultats rend leur présentation particulièrement adaptée à la lecture comparative des risques en fonction des produits. Bien que d'utilisation relativement simple, ce modèle d'évaluation comporte néanmoins plusieurs lacunes méthodologiques majeures.

Tout d'abord, on regrettera la considération d'un potentiel de danger unique pour tout le cycle de vie. En effet, les nanomatériaux injectés dans la matrice d'un produit peuvent évoluer durant la vie de ce produit. Les nanomatériaux émis (dispensés dans l'environnement et auxquels est exposée

la population), et donc leur toxicité, peuvent alors différer de celle des nanomatériaux initiaux. Par conséquent, une évaluation de la toxicité devrait être idéalement réalisée pour chacune des étapes du cycle de vie. S'ajoute à cela que la toxicité d'un nanomatériau peut dépendre de nombreux facteurs dépendants ou non du type même de nanomatériau (cf. chapitre 2.1). Or, dans ce modèle, le potentiel de danger est fixé pour un ensemble, ou famille, de nanomatériaux.

Dans la continuité de ce raisonnement, plusieurs interrogations subsistent quant à ces cotations prédéfinies par les auteurs. D'une part, les critères listés pour ces évaluations sont très généraux et ne semblent pas exhaustifs (leur pertinence et leurs poids ne sont pas expliqués dans le document fourni). D'autre part, les méthodes permettant d'aboutir à ces cotations (danger et exposition) à partir des critères évoqués ne sont pas explicitées. De même, le procédé d'évaluation du risque global en fonction des cotations proposées n'est pas décrit. Ces différents points interdisent l'actualisation des paramètres de cotation avec l'avancée des connaissances scientifiques (ce document a été publié en 2005) et l'extension des catégories employées (nanomatériaux et types d'applications) pour adapter l'outil en tant que tel à notre problématique.

D'autres questions méthodologiques se posent, notamment concernant la nature exacte du type de risque estimé puisque suivant la phase du cycle de vie concernée les populations cibles ne sont pas les mêmes : les notions de risques pour les travailleurs, pour les consommateurs et pour la population générale ne sont pas différenciées.

2.2.2 Nanorisk Framework (DuPont 2007)

► Finalités

Destiné aux gestionnaires de risques qui souhaitent fonder leurs décisions sur la base de l'évaluation des risques, ce document édité par la société *DuPont* ne propose pas exactement une méthode d'évaluation des risques mais consiste plus largement en un référentiel complet de gestion des risques nanospécifiques intégrant notamment un volet d'évaluation des risques (DuPont 2007).

Ce référentiel, applicable aux produits contenant des nanomatériaux manufacturés, s'inscrit dans une logique itérative d'amélioration continue et inclut pour cela divers éléments d'aide à la gestion (évaluation de l'efficacité de la gestion des risques, coûts et durées prévisibles, cadre méthodologique des actions à mener en fonction de l'analyse de la situation).

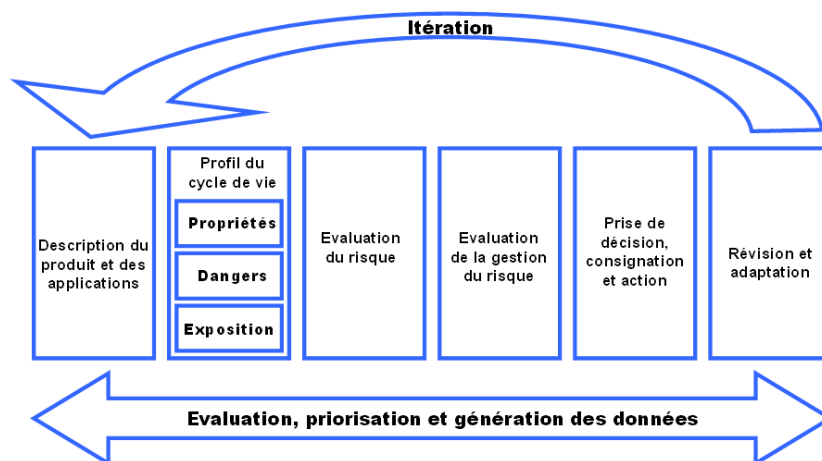
► Domaine d'application

Le volet évaluation des risques de ce document concerne d'une manière très large les risques nano-spécifiques pour l'Homme et l'environnement pour les nanomatériaux manufacturés ou les produits en contenant durant l'intégralité de leur cycle de vie. De fait, les risques pour la santé humaine se réfèrent aux risques sanitaires professionnels ainsi que ceux pour la population générale (consommateurs ou non).

La définition du terme nanomatériau manufacturé à partir de laquelle les auteurs ont bâti ce référentiel s'apparente très fortement à celle fournie par l'ISO. Concernant les nano-produits, les auteurs précisent que cet outil s'applique à des produits contenant une substance dont à peine 10 % (en masse) peut être considérée de taille nanométrique.

► Principes de fonctionnement

La méthode se subdivise en six étapes distinctes et successives comme présenté dans la Figure 1.



Source : (DuPont 2007)

Figure 1 : schéma explicatif du modèle de gestion des risques *Nano Risk Framework*

1) Description du matériau et de ses applications

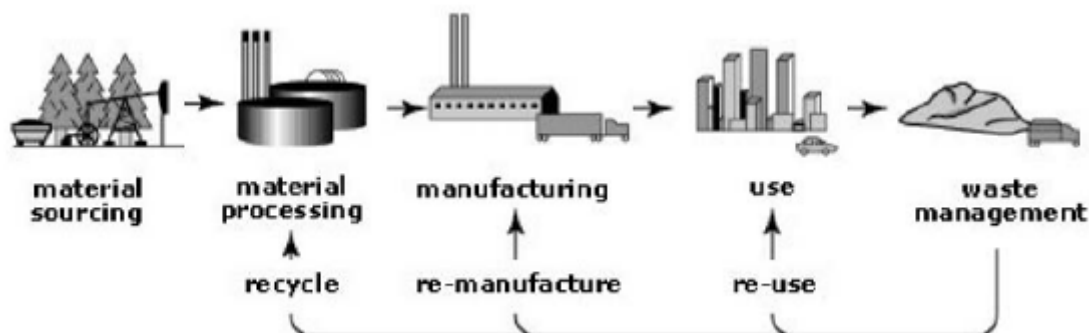
Une trame descriptive est fournie *via* une liste de questions relatives à la description du nanomatériau et de ses utilisations attendues (voir listes plus bas). Diverses informations sont recueillies, parmi lesquelles :

- les paramètres de caractérisation et propriétés physicochimiques des matériaux considérés ;
- leurs origines (identité des fournisseurs, procédés de fabrication, *etc.*) ;
- leurs stades de développement (recherche, pilote de production, démonstration précommerciale ou commercialisation) ;
- l'identification de matériaux de référence, de substitution et « bulks » (matériaux de même composition chimique que le nanomatériau mais de dimensions plus grandes que celles de la nano-échelle) ;
- les usages et applications connues et attendues, les propriétés nouvelles apportées par la forme nanométrique au regard des alternatives existantes

Cette description de base devrait couvrir chaque utilisation attendue du matériau –existante ou nouvelle- incluant l'utilisation du consommateur ainsi que la gestion post utilisation ou la fin de vie (mise en décharge ou recyclage).

2) Profil du/des cycle(s) de vie

Les propriétés du matériau, ses dangers intrinsèques (pour la sécurité, la santé et l'environnement) et les expositions sont analysées pour chacune des étapes identifiées du cycle de vie. Le profil du cycle de vie peut être matérialisé de la façon suivante :



Source : (DuPont 2007)

Figure 2 : schéma du cycle-de-vie

Le profil des propriétés identifie et caractérise les propriétés physiques et chimiques des matériaux. Le profil danger identifie et caractérise les dangers potentiels pour la sécurité, la santé et l'environnement. Le profil exposition identifie et caractérise les probabilités d'exposition de l'homme et de l'environnement au nanomatériau (incluant l'exposition liée à l'utilisation et l'exposition accidentelle - relargage accidentel). Ces données sont classées dans des sous-groupes en deux catégories : celles appartenant à l'ensemble des données indispensables à renseigner et les données supplémentaires permettant d'affiner l'évaluation.

L'intégralité du cycle de vie est prise en compte, et la manière dont les propriétés du matériau, les dangers et les expositions peuvent changer pendant le cycle de vie du matériau est identifiée.

3) Evaluation du risque

Le canevas d'évaluation des risques décrit les grandes lignes de l'évaluation mais ne précise pas de protocole détaillé permettant d'aboutir à une expression prédéfinie de résultat. Pour chacune des étapes du cycle de vie, le processus à suivre est le suivant :

- croisement des données d'exposition avec celles de danger recueillies au cours de l'étape précédente afin de déterminer les cibles, voies d'exposition et compartiments environnementaux et cibles pertinentes ;
- évaluation, quantifiée lorsque cela est possible, de la nature et de l'amplitude des risques potentiels identifiés ;
- évaluation des incertitudes de l'évaluation des risques ;
- évaluation des probabilités et des conséquences liées aux possibles variations des différents paramètres utilisés (liés au matériau et à ses applications) ;
- identification des lacunes de connaissances existantes ;
- développement d'une stratégie permettant de pallier l'absence de données nécessaires à l'évaluation par exemple par l'identification de valeurs, hypothèses et scénarios pire cas raisonnables.

4) Evaluation de la gestion du risque

Dans cette étape, l'utilisateur évalue les options disponibles pour la gestion des risques identifiés dans l'étape 3 et recommande des actions : les contrôles d'ingénierie, des équipements prospectifs, la communication des risques et des modifications du produit ou des procédés.

5) Décider, documenter et agir

L'utilisateur et son équipe décide de la capacité de continuer le développement et la production du produit. Il communique les décisions prises aux différentes parties prenantes.

6) Revue et adaptation

L'opérateur vérifie que les systèmes de gestion du risque fonctionnent comme prévu et les adapte si de nouvelles informations ou de nouvelles conditions ont été acquises ou bien si des écarts sont constatés.

► **Avantages / inconvénients**

Cette approche propose une structure méthodologique générale très solide sur le plan de la gestion des risques et intègre de manière exhaustive un grand nombre de paramètres pertinents pour l'évaluation des risques.

Cependant, la manière dont ces données sont compilées pour conduire à une appréciation ou à une quantification du risque n'apparaît pas clairement. En effet, pour plus de flexibilité face aux multiples situations et usages possibles, les auteurs ont choisi de fournir un canevas général de l'évaluation des risques et non un algorithme « prêt à l'emploi ». Le type de données attendues n'est pas précisé, les aspects quantitatifs et la manière de traiter les données sont laissés à la libre appréciation de l'utilisateur. Il s'agit donc d'un outil destiné à des spécialistes de l'évaluation des risques appliqués aux nanomatériaux.

2.2.3 Outils de gestion graduée des risques (*Control Banding*)

Plusieurs outils de gestion graduée des risques (« *Control Banding* » en anglais) applicables au cas des nanomatériaux existent actuellement (Anses 2011; Brooke 1998; Maidment 1998; Maynard 2007; Paik, Zalk *et al.* 2008). La première proposition d'application pour les nanomatériaux a été proposée par Maynard *et al.* (Maynard 2007). Bien que de finalités et de principe général de fonctionnement assez proches, ces différents produits présentent quelques divergences concernant leur principe détaillé de fonctionnement (types de facteurs pris en compte, approche probabiliste ou déterministe pour estimer l'exposition, *etc.*). L'application de ces diverses approches a récemment fait l'objet d'une étude comparative (Brouwer 2012). Ce paragraphe se rapporte donc à ces différents outils identifiés avec un focus particulier sur celui développé par l'Anses (Anses 2011).

► **Finalités**

Initialement développée dans le cadre de l'industrie pharmaceutique afin d'assurer la sécurité des travailleurs autour de procédés utilisant des produits pour lesquels peu d'informations étaient disponibles, la méthode de gestion graduée des risques constitue par essence une méthode alternative proposée en vue de réaliser une évaluation qualitative de risques et la mise en place de moyens de protection des salariés exposés à des produits pour lesquels les données sont lacunaires.

La finalité de cet outil est de proposer une démarche analytique structurée visant à surpasser les incertitudes et lacunes de connaissances pour proposer les mesures opérationnelles concrètes de protection et de contrôle les plus adaptées *a priori*.

Pour certains de ces outils, l'objectif affiché est également de proposer un outil relativement simple d'utilisation et d'interprétation à destination d'organismes ne disposant pas des moyens de bénéficier de l'expertise d'un hygiéniste du travail.

► **Domaine d'application**

Les multiples outils dérivés de la démarche de gestion graduée des risques s'apparentent à des outils d'aide à la prévention des risques sanitaires dans le cadre professionnel. Lorsqu'ils sont spécifiquement adaptés aux activités de recherche, de production ou de transformation de nanomatériaux manufacturés, seuls les risques sanitaires nanospécifiques sont concernés.

La définition des nanomatériaux et le type de nanomatériaux pris en compte diffèrent légèrement suivant l'outil considéré.

► **Principes de fonctionnement**

La gestion graduée des risques s'apparente à une approche qualitative ou semi quantitative de l'évaluation et de la gestion du risque professionnel. Le principe général consiste à attribuer une « bande » à un produit en fonction de niveaux de danger et d'une probabilité d'exposition à ce produit au poste de travail. Dans ce processus, à chacune de ces bandes correspond une stratégie de maîtrise du risque.

Ce principe repose sur l'hypothèse qu'il est possible d'agir dans un contexte d'incertitude car, si les effets toxicologiques des nanomatériaux et/ou l'exposition réelle à ces produits peuvent être inconnus, l'éventail de stratégies de maîtrise à apporter en regard de ces niveaux de risques sont globalement équivalentes à celles pour les produits chimiques et sont donc connues.

❖ COSHH essentials⁸ (Brooke 1998; Maidment 1998)

Cette méthode, réalisée par l'organisme britannique chargé de la santé et de la sécurité au travail (*UK Health and Safety Executive*), fait partie intégrante de la boîte à outils destinée aux petites et moyennes entreprises pour les aider à remplir leurs obligations en matière de prévention des risques professionnels définies par la réglementation nationale britannique COSHH⁹.

L'outil propose cinq bandes de danger. L'attribution d'une de ces bandes à un produit ou à une substance repose sur les données d'étiquetage, c'est-à-dire initialement sur les phrases « R » de risque définies par l'ancienne réglementation européenne d'étiquetage, et depuis l'entrée en vigueur du règlement CLP¹⁰, sur les mentions de danger du système général harmonisé (SGH) de classification et d'étiquetage des Nations-Unies.

Bien que non spécifiquement destiné aux nanomatériaux, une adaptation de cet outil permet cependant d'affiner l'attribution des bandes en fonction de caractéristiques physicochimiques propres aux nanomatériaux (taille, morphologie, surface, cristallinité, réactivité, solubilité) afin d'en atténuer ou d'en augmenter le niveau de danger.

Le potentiel d'exposition est caractérisé en fonction du potentiel d'émission du type de processus considéré (potentiel d'empoussièrement, état physique, quantité, nature du processus).

En bout d'analyse, un niveau de protection parmi les quatre possibles est recommandé (bonnes pratiques d'hygiène industrielle, extraction d'air locale, processus clos mais possibilité d'ouverture, processus totalement clos).

❖ British Standards Institution (BSI 2007)

Le guide du BSI définit quatre groupes de type de danger pour les nanomatériaux manufacturés (par ordre décroissant de niveau de danger : fibres, CMAR¹¹, insoluble, soluble), intègre des informations sur les niveaux d'exposition de référence (*benchmark exposure levels*, BELs), qui sont des indications sur les niveaux de contrôle pour les nanomatériaux dans ces groupes puis, sur la base d'une démarche de gestion graduée des risques, fournit des indications de maîtrise de risque (essentiellement *via* le contrôle de l'exposition).

Il est à noter que ces BELs sont principalement issus d'un processus de décision d'experts et ne constituent pas de niveaux établis sur la base de connaissances consolidées.

⁸ www.coshh-essentials.org.uk

⁹ COSHH : *Control of Substances Hazardous to Health* (contrôle des substances dangereuses pour la santé) <http://www.hse.gov.uk/coshh/>.

¹⁰ Règlement «CLP» (CE) N°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) N°1907/2006.

¹¹ nanomatériaux dont les particules de plus grande taille sont déjà classées comme cancérigènes, mutagènes, asthmogènes ou toxiques pour la reproduction.

❖ Stoffenmanager

Cette méthode, destinée à l'évaluation et la gestion des risques par l'exposition des voies cutanées et respiratoires pour les petites et moyennes entreprises, dispose d'une application en ligne¹². Elle combine un schéma d'attribution des bandes de danger similaire à celui du *COSHH Essentials* avec une méthode simplifiée d'attribution à une bande d'exposition, compréhensible et utilisable pour des individus non-experts. La méthode, régulièrement actualisée, propose un module spécifiquement développé pour les nanomatériaux (*Stoffenmanager Nano 1.0*) qui n'a pas encore été testé aussi extensivement que le *Stoffenmanager* original.

Le calcul de l'exposition repose sur un algorithme de l'exposition par inhalation basé sur l'approche source-récepteur (Cherrie et Schneider 1999) comprenant divers facteurs d'entrée (les tâches, les mesures de contrôle préexistantes, la ventilation générale et les caractéristiques du produit) notés sur une échelle logarithmique (Marquart, Heussen *et al.* 2008). Compte-tenu de l'utilisation d'un modèle de diffusion des poussières, l'outil ne convient pas aux matériaux fibreux.

D'après les résultats d'études de validation (Tielemans, Noy *et al.* 2008), il a été conclu que l'exposition estimée par *Stoffenmanager* est généralement correcte et suffisamment conservatrice, mais dans certains cas spécifiques l'adaptation du modèle pourrait en améliorer le résultat.

❖ Control Banding NanoTool (Paik, Zalk *et al.* 2008)

Ce système consiste à calculer un score de sévérité du nanomatériau (compris entre 0 et 100) et un score de probabilité d'exposition (également compris entre 0 et 100) afin de déterminer graphiquement le niveau de score de risque (voir Figure 3).

		Probability			
		Extremely Unlikely (0-25)	Less Likely (26-50)	Likely (51-75)	Probable (76-100)
Severity	Very High (76-100)	RL 3	RL 3	RL 4	RL 4
	High (51-75)	RL 2	RL 2	RL 3	RL 4
	Medium (26-50)	RL 1	RL 1	RL 2	RL 3
	Low (0-25)	RL 1	RL 1	RL 1	RL 2

RL 1: General Ventilation
 RL 2: Fume hoods or local exhaust ventilation
 RL 3: Containment
 RL 4: Seek specialist advice

Source : http://controlbanding.net/uploads/CB_Nanotool_description_Version2_3-16-10_.pdf

Figure 3 : détermination des scores du niveau de risque (RL) en fonction du score de sévérité (en ordonnée) et du score de probabilité (en abscisse) pour Nanotool 2.0

Ce modèle considère une exposition majoritairement par voie respiratoire mais prend également en compte la voie d'exposition cutanée.

Le calcul du score de sévérité intègre des données toxicologiques du matériau « parent » en plus des caractéristiques physicochimiques et propriétés toxicologiques du nanomatériau. Ainsi, les données spécifiques au nanomatériau et au matériau « parent » représentent respectivement 70 % et 30 % de ce score de sévérité.

Le nombre de travailleurs exposés intervient comme facteur du calcul du score de probabilité d'exposition des travailleurs, indiquant alors que le type de risque évalué par ce modèle ne correspond pas exactement à un risque individuel (indépendant du nombre de personnes exposées).

Les facteurs pris en compte et les domaines de scores qui leurs sont associés sont rappelés dans le Tableau 1.

¹² <http://nano.stoffenmanager.nl/>

Tableau 1 : facteurs pris en compte pour les calculs de scores de sévérité et de probabilité d'exposition et étendue « cibles » à considérer en fonction du type de processus étudié

Score de sévérité (0 – 100)		Score de probabilité (0 -100)		
Facteur		Facteur		
Etendue du score		Etendue du score		
Spécifiques au nanomatériau	Réactivité surfacique	0 - 10	Quantités manipulées**	6,25 - 25
	Morphologie de la particule	0 - 10	Pulvéulence	0 - 30
	Dimension de la particule	0 - 10	Nombre d'employés	0 - 15
	Solubilité	0 - 10	Fréquence	0 - 15
	Cancérogénicité	0 - 6	Durée	0 - 15
	Toxicité pour la reproduction	0 - 6		
	Mutagénicité	0 - 6		
	Toxicité cutané	0 - 6		
	Capacité à générer de l'asthme	0 - 6		
Matériau « parent »	Toxicité du matériau « parent » *	0 - 10		
	Cancérogénicité	0 - 4		
	Toxicité pour la reproduction	0 - 4		
	Mutagénicité	0 - 4		
	Toxicité cutané	0 - 4		
	Capacité à générer de l'asthme	0 - 4		

* : prise en compte des valeurs limites d'exposition professionnelle existante du matériau « parent »

** : en masse pour la tâche concernée

L'une des particularités remarquables de ce système consiste à prévoir dans le calcul l'absence de donnée disponible pour caractériser ces facteurs. Ainsi, dans un tel cas de lacune de connaissances, le score utilisé correspond à 75 % du maximum de l'intervalle de score associé à ce paramètre. Cette règle ne correspond donc pas tout à fait à un principe de précaution pour lequel le risque serait majoré (score maximum) suivant l'absence de donnée. La justification de ce choix est la suivante : une approche conservatrice impliquerait de traiter un risque inconnu comme équivalent à un risque élevé, aboutissant alors non pas à des recommandations de mesures techniques de maîtrise des risques (tels que le confinement total du processus) mais requérant expressément un avis d'expert (RL 4). Or, les auteurs ayant anticipé que, pour bon nombre des facteurs considérés importants, l'information serait indisponible, ceux-ci ont estimé que ce choix annulerait l'intérêt de la gestion graduée des risques (Paik, Zalk *et al.* 2008). Une forme de sécurité a néanmoins été prévue à ce système : lorsque l'utilisateur renseigne « donnée indisponible » pour tous les déterminants de scores, le niveau de contrôle sera d'office « processus clos » (niveau RL 3).

Cet outil, l'un des premiers proposés, a été évalué en situation réelle (Zalk, Paik *et al.* 2009). Cependant l'établissement des scores peut réclamer une expertise importante.













❖ Outil de gestion graduée des risques de l'Anses (Anses, 2011)¹³

L'une des ambitions affichée pour cet outil est de proposer un outil de gestion graduée des risques sanitaires spécifiquement adapté aux nanomatériaux et destiné aux organismes ne disposant pas des moyens pour réaliser les études toxicologiques approfondies nécessaires à une démarche d'évaluation des risques proprement dite. La démarche se veut simple, accessible et à forte composante opérationnelle.

L'une des particularités de cette démarche est d'écarter immédiatement les nanomatériaux répondant à la définition de fibres biopersistantes en leur attribuant la bande de danger la plus élevée.

L'attribution de la bande de danger pour les autres types de nanomatériaux repose sur les propriétés toxicologiques de la substance de référence (idéalement, le matériau « parent » ou bien un matériau dit « analogue ») caractérisés par les données d'étiquetage du règlement CLP (voir Figure 4) ajustées par les facteurs suivants d'atténuation/aggravation propres au nanomatériau :

- la solubilité, afin de rendre compte de sa biopersistence ou de son comportement biocinétique (capacité à franchir les barrières biologiques) ;
- la réactivité, afin de rendre compte de la capacité potentiellement accrue du nanomatériau par rapport à la substance de référence à générer des espèces réactives (mécanisme de stress inflammatoire).

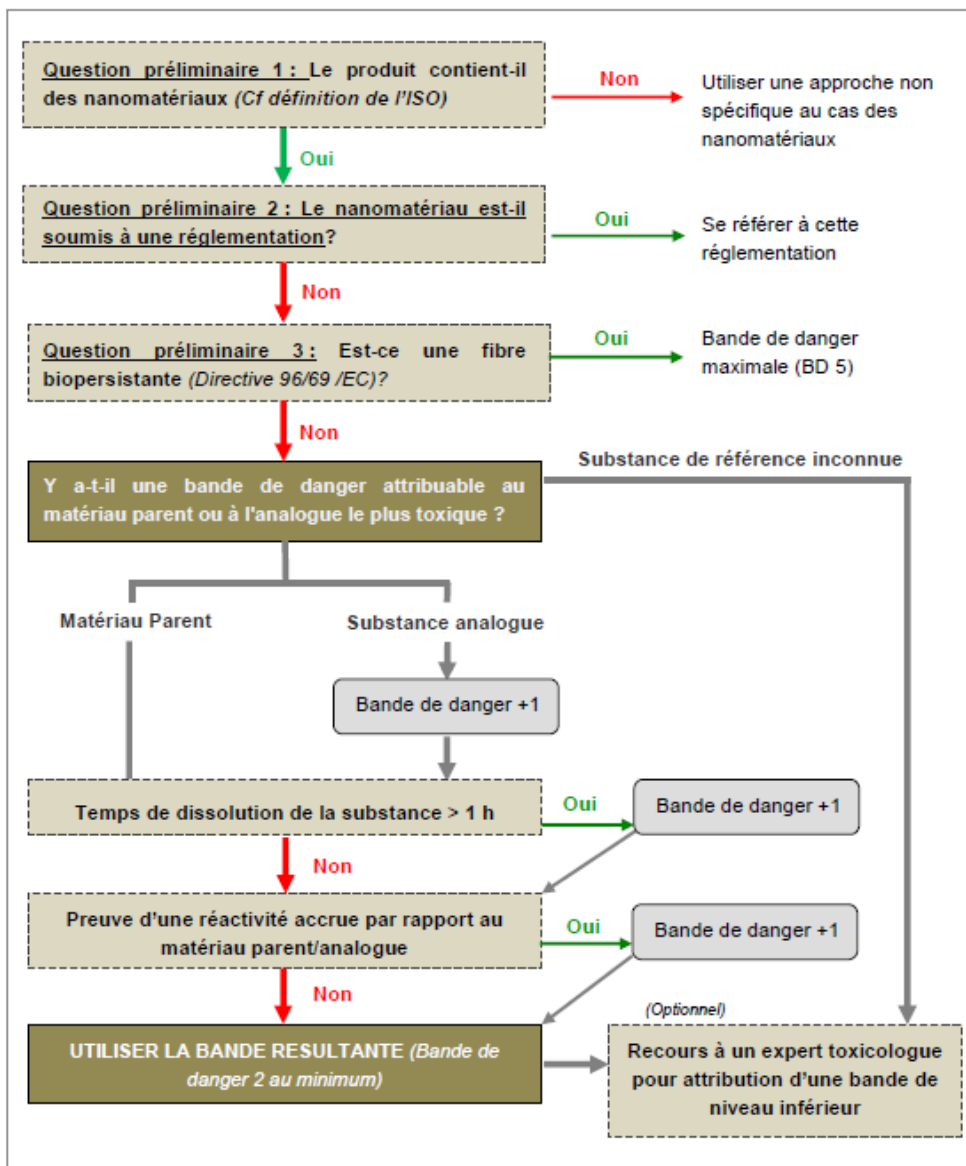
		Bandes de danger				
		BD1	BD2	BD3	BD4	BD5
Classification et étiquetage						
	Attention	Attention	Attention	Danger	Danger	
	Irrit. yeux 2 Irrit. peau 2 Et toutes les phrases H non listées par ailleurs	Tox. aiguë 4	Tox. aiguë 3	Tox. aiguë 1-2	Sens. resp. 1 Carc. 1A - 1B Muta 1A - 1B	
						
		Attention STOT-SE 2	Attention STOT-RE 2	Danger STOT-SE 1 STOT-RE 1	Attention Muta. 2	
				Tox. repro. 1A - 1B		
			Danger Corr. peau 1 Lésion ocu. 1			
						
			Attention Sens. peau 1 STOT-SE 3 (irritant resp.)	Attention Carc. 2 Repro. 2		

Source : (Anses 2011)

Figure 4 : bandes de danger considérées pour le matériau « parent » basées sur l'attribution des groupes de danger de l'outil e-COSSH Essentials

¹³ <http://www.anses.fr/fr/content/outil-de-gestion-gradu%C3%A9e-des-risques-li%C3%A9s-aux-nanomat%C3%A9riaux>

Le schéma logique d'attribution des bandes de danger est reporté dans la Figure 5.



Source : (Anses 2011)

Figure 5 : schéma de fonctionnement de l'attribution d'une bande de danger au nanomatériau pour l'outil de gestion gradué des risques de l'Anses

Le potentiel d'exposition s'apparente dans ce modèle à un potentiel d'émission et l'assignation des bandes d'exposition (voir Figure 6) tient compte :

- de la caractéristique physique du matériel et de sa matrice (potentiel d'empoussièrement, aérosol, liquide, solide) ;
- ainsi que du processus plus ou moins dispersif qu'il subit.

Forme physique	Solide	Liquide	Poudre	Aérosol
Potentiel d'émission	PE1	PE2	PE3	PE4
Cas spécifiques d'une modification de la bande due à une tendance naturelle du matériau				
	Solide friable ⁹ (+2 bandes)	Liquide de forte volatilité ¹⁰ (+1 bande)	Poudre avec un potentiel d'empoussièrement modéré ou élevé ¹¹ (+1 bande)	-
Cas spécifiques d'une modification de la bande due à une opération du procédé				
	Poussières générées par des forces extérieures ¹² (+3 bandes) Fusion (+1 bande) Dispersion dans un liquide (+1 bande)	Poudre générée par l'évaporation (+1/+2 bande(s) en fonction du potentiel d'empoussièrement de la poudre) Pulvérisation (+2 bandes) Pas d'aérosol généré au cours du procédé : (-1 bande)	Pulvérisation (+1 bande)	-

Source : (Anses 2011)

Figure 6 : attribution des bandes d'exposition pour l'outil de gestion gradué des risques de l'Anses

Le croisement de ces bandes de danger et d'exposition (voir Figure 7) aboutit à la détermination d'un niveau de contrôle parmi les cinq niveaux de maîtrise (NM) prédéfinis (pas de mesure spécifique, extraction locale, extraction dans un cabinet, processus clos et processus clos avec une vérification d'expert).

		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

Source : (Anses 2011)

Figure 7 : matrice des classes de maîtrise à mettre en place au regard de la combinaison du niveau de danger et du potentiel d'émission pour l'outil de gestion gradué des risques de l'Anses

► **Avantages / inconvénients**

Les diverses démarches affiliées à l'approche de gestion graduée des risques tendent à palier les lacunes de connaissances, notamment toxicologiques, en prenant en compte les paramètres les plus aisément accessibles tels que les propriétés physicochimiques ainsi que les données disponibles sur la toxicité pour le nanomatériau en question ou des matériaux de nature et de forme physicochimiques proches (matériau parent ou analogues chimiques).

Ces outils sont attrayants car, d'une part, ils présentent une démarche structurée d'apparente simplicité aboutissant à des mesures concrètes de protection/contrôle conventionnels (filtres,

mesure d'isolation, etc.) et d'autre part, ces démarches ont été éprouvées avec succès par l'industrie pharmaceutique pour des problématiques relativement proches de celles rencontrées pour les nanomatériaux.

Néanmoins, plusieurs inconvénients doivent être évoqués. Tout d'abord, malgré l'apparente simplicité de ces méthodes, le manque d'information disponible entraîne fréquemment le besoin de recourir à un jugement d'expert.

Concernant l'efficacité de ces méthodes, l'approche de gestion graduée des risques se heurte à des inconnues actuellement irréductibles, telle la toxicité propre d'un type donné de nanomatériaux (nouveaux effets sur la santé, nouvelles pathologies, etc.). Quelle que soit la méthode développée, il est toujours évident pour leurs concepteurs respectifs que ces outils ne peuvent pas être utilisés pour démontrer que les risques sont valablement maîtrisés. Ceux-ci doivent être appréhendés en qualité de stratégie à utiliser comme mesure intérimaire, permettant de proposer une sélection initiale de mesures de contrôle en attendant de plus amples informations sur l'exposition, la toxicité et les risques. Il n'existe en effet à ce jour aucun outil théorique ou empirique permettant d'estimer scientifiquement la toxicité d'un type de nanomatériau à partir des seules données physicochimiques et des propriétés toxicologiques du matériau parent. La prédiction de la toxicité des nanomatériaux à partir de la prise en compte de ces différents facteurs ne peut être garantie à l'heure actuelle.

Enfin, cette démarche de gestion graduée des risques s'inscrivant pleinement dans un contexte de prévention des risques professionnels, peu de distinctions sont apportées pour différencier les voies d'exposition. Dans la plupart des cas, seule la voie respiratoire est considérée, la voie orale n'étant jamais prise en compte. Si l'exposition par ingestion s'avère en effet peu pertinente dans un tel contexte professionnel, sa prise en compte est nécessaire dans le cadre de la méthode d'évaluation visée par les travaux du groupe de travail. De plus, peu de données consolidées existent quant à l'exposition en fonction du scénario retenu.

2.2.4 NanoRiskCat (Hansen, Baun et al. 2011)

► Finalités

NanoRiskCat (NRC) est un outil élaboré par l'Agence de protection environnementale danoise (*Danish Environmental Protection Agency*) destiné aux industriels (utilisant des nano-produits ou intégrant des nanomatériaux manufacturés aux produits qu'ils mettent sur le marché), aux instances de régulation et au public. L'objectif de cette démarche méthodologique est d'arriver à évaluer, hiérarchiser et communiquer sur les potentiels d'exposition et d'effets de nano-produits, la finalité étant d'aider ces divers acteurs à prendre des décisions relatives aux problématiques de sécurité sanitaire et environnementale des nano-produits.

La méthode se veut par conséquent d'approche simple (arbre décisionnel) et d'expression très simple des résultats (logos associés à des couleurs) en vue d'une utilisation en qualité d'outil de communication vers un public non spécialiste.

Ce système d'évaluation / communication est actuellement utilisé par la base de données danoise de nano-produits¹⁴.

► Domaine d'application

Les objets visés pour être évalués par cette méthode correspondent à des produits contenant des nanomatériaux au sens de la définition donnée par l'ISO.

Pour chaque produit, trois cibles sont retenues pour l'exposition, en lien avec son utilisation (utilisateur professionnel, consommateur et environnement) et deux cibles pour les effets (homme et environnement). La catégorisation du produit se fait pour chaque cible d'exposition et d'effet.





¹⁴ The Nanodatabase : <http://nano.taenk.dk/>

Ainsi, bien que l'exposition de l'utilisateur professionnel du nano-produit soit prise en compte et clairement distinguée de celle du consommateur, il faut noter que les risques liés à sa production sont exclus du champ de l'évaluation. Cette méthode est donc résolument tournée vers l'évaluation de risques liés à l'usage du produit.

► **Principes de fonctionnement**






Chaque évaluation de risques appliquée à un produit contenant des nanomatériaux s'effectue sur la base de cinq critères dont trois relatifs aux potentiels d'exposition/dispersion (pour l'utilisateur professionnel, pour le consommateur et pour l'environnement) propres à ces nanomatériaux et deux relatifs à leurs effets sanitaires et environnementaux.

Pour chacun de ces cinq critères, l'analyse s'effectue en suivant une trame précise et le résultat s'exprime à l'aide d'une pastille colorée suivant un code couleur représentatif des quatre niveaux possibles :

-  Rouge : forte indication d'exposition ou d'effets ;
-  Jaune : indication moyenne d'exposition ou d'effets ;
-  Vert : faible indication d'exposition ;
-  Gris : données disponibles insuffisantes pour l'évaluation.

Cette codification en couleur est ensuite complétée par une phrase pour les indications d'effets. Deux tableaux rassemblant dix-neuf phrases standards (pour les indications « effet sur la santé humaine ») et douze phrases (pour les indications « effet sur l'environnement ») sont proposés. Ces phrases expliquent le choix de la couleur.

Au final, le résultat s'exprime dans un format détaillé et également sous une forme synthétique telle qu'exposée dans la Figure 8.

Indications relatives à l'exposition/dispersion			Indications relatives aux effets	
Utilisateur professionnel	Consommateur	Environnement	Santé humaine	Environnement
				
			< phrase explicative * >	< phrase explicative ** >

* : se réfère à la liste des phrases prédéfinies dans NanoRiskCat pouvant aider l'utilisateur à détailler les éléments justificateurs sur lesquels repose le niveau de danger estimé pour la santé humaine et représenté par la couleur de la pastille.

** : se réfère à la liste des phrases prédéfinies dans NanoRiskCat pouvant aider l'utilisateur à détailler les éléments justificateurs sur lesquels repose le niveau de danger estimé pour l'environnement et représenté par la couleur de la pastille.

Figure 8 : expression simplifiée des résultats pour NanoRiskCat

L'une des grandes particularités de cette méthode d'évaluation est d'exprimer les résultats de l'analyse sous la forme d'estimations de niveaux d'exposition et de danger pour différentes cibles. L'interprétation de ces éléments en matière de risques est laissée à l'appréciation du lecteur. Ce choix se justifie par, d'une part, l'utilité de ces informations pour les problématiques de gestion du risque et, d'autre part, afin d'éviter d'introduire une fraction de subjectivité à l'analyse. En effet, la définition systématique de niveaux de risques en fonction du croisement des niveaux de danger et d'exposition/dispersion repose essentiellement sur des choix d'experts peu aisés à justifier.

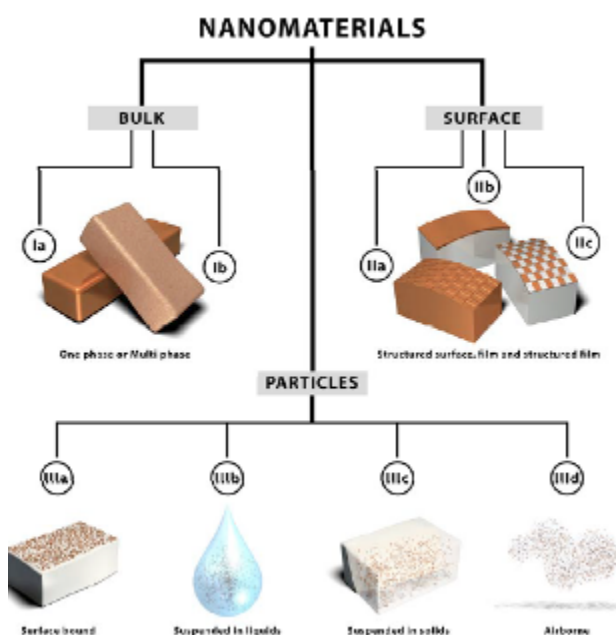
Pour aboutir à ces résultats d'analyse, la méthode est appliquée en étapes successives et est associée à une trame permettant de catégoriser les différents *items* (exposition et effet).

1) Description du produit :

La description du nanomatériau et du produit le contenant constitue la première étape. Des informations relatives aux paramètres physicochimiques du nanomatériau considéré sont recueillies (source, production, procédé, apparence, composition chimique, forme physique, échelle, pureté, tailles des nano-objets, solubilité dans l'eau, état d'agglomération, d'agrégation, numéro CAS) et les étapes du cycle de vie du matériel sont décrites suivant le cadre proposé par le *Nanorisk Framework*.

2) Evaluation du niveau d'exposition

Lorsque les données d'exposition spécifiques sont disponibles, celles-ci sont utilisées. Lorsque ces informations ne sont pas connues, l'appréciation du niveau d'exposition s'effectue en fonction de la disponibilité du nanomatériau dans le produit (voir Figure 9) et des descripteurs de catégories de REACH¹⁵ (PROC : catégorie de procédé, PC : catégorie du produit, FC : fonctions techniques, AC : catégorie d'article et ERC : catégorie de rejets environnementaux).



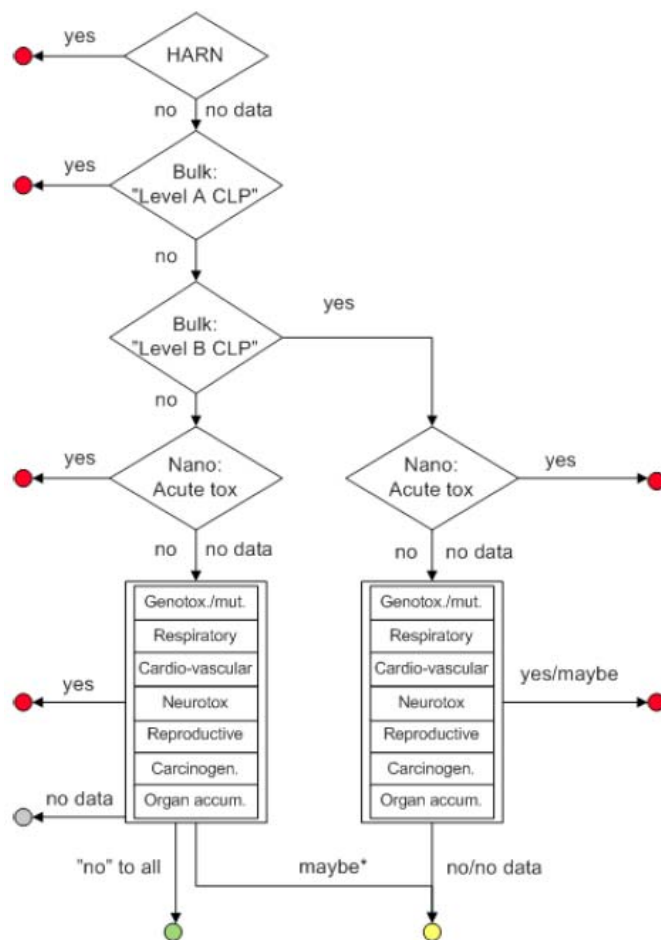
Source : (Hansen, Michelson *et al.* 2008)

Figure 9 : catégorisation de la matrice du produit pour NanoRiskCat

3) Evaluation du potentiel de danger pour la santé humaine

L'évaluation du potentiel de danger pour l'Homme s'effectue à l'aide d'un arbre décisionnel relativement simple (*cf.* Figure 10).

¹⁵ "Guidance on information requirement and chemical safety assessment".appendix R12



Source : (Hansen, Baun *et al.* 2011)

Figure 10 : arbre décisionnel de NanoRiskCat de détermination du potentiel de danger pour l'Homme

Suivant cette logique, un potentiel de danger maximum (pastille rouge) est assigné d’emblée aux nanomatériaux de type fibreux¹⁶ (pour lesquels le rapport longueur / diamètre est supérieur à 10).

Les connaissances relatives à la toxicité du matériau « parent » du nanomatériau sont ensuite prises en compte *via* les données d’étiquetage. Reposant sur l’hypothèse réaliste que le niveau de danger d’un nanomatériau est *a minima* aussi élevé que celui de son matériau « parent », le niveau de danger du nanomatériau est maximisé lorsque ces données d’étiquetage correspondent à des effets toxicologiques considérés comme forts (classe A). Si la catégorisation CLP d’étiquetage appliquée au matériau non nanométrique indique uniquement une catégorie d’effets considérée ici comme modérés (classe B), le potentiel de danger du nanomatériau est incrémenté.

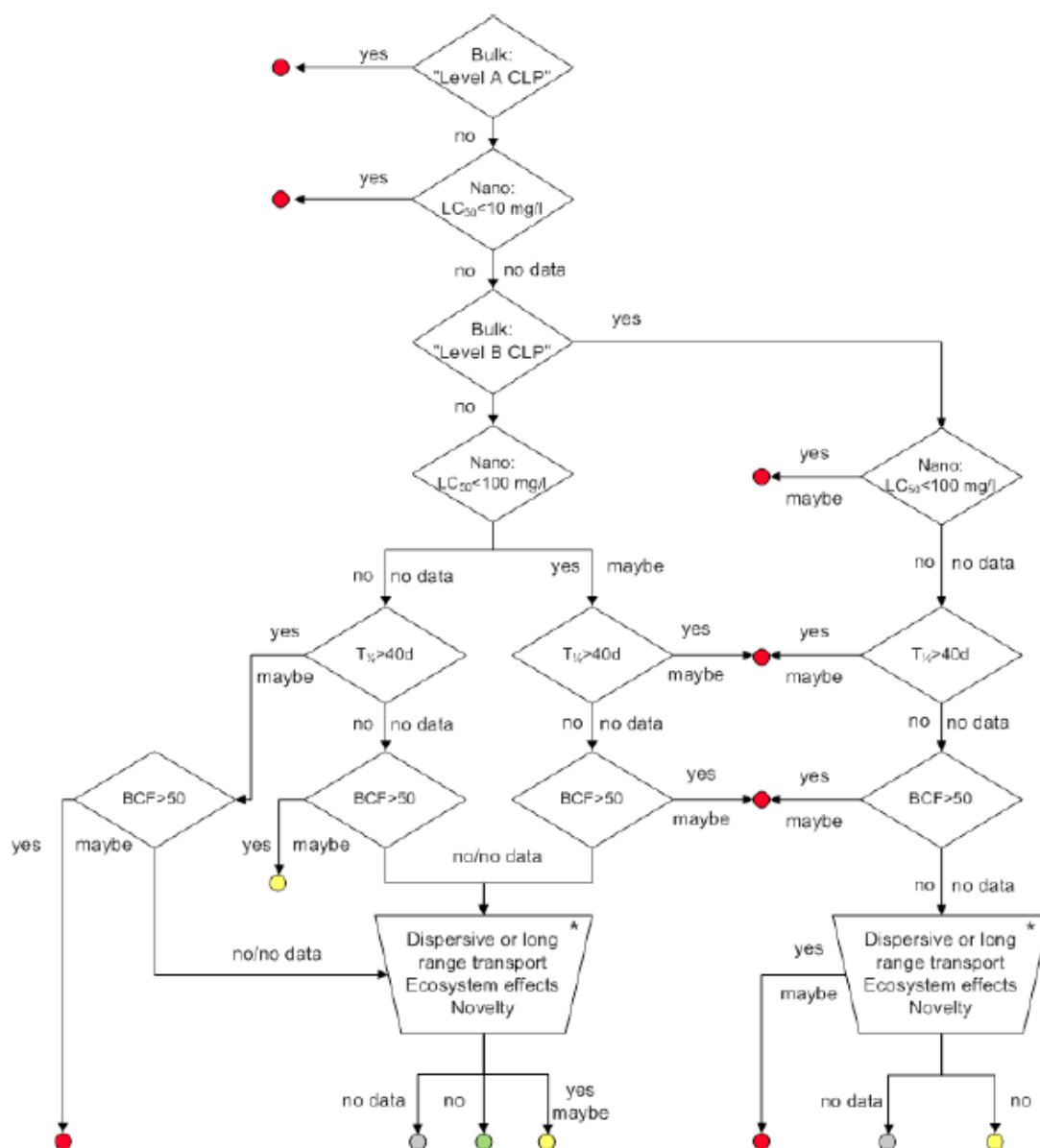
La suite de l’évaluation repose sur les données toxicologiques spécifiques au nanomatériau pour plusieurs types d’effets (toxicité aiguë, mutagenicité – génotoxicité, effets cardiovasculaires, effets respiratoires, effets neurotoxiques, effets sur la reproduction, effets cancérigènes) et sur la bioaccumulation. Dès qu’un effet pertinent est constaté, ce schéma aboutit à considérer le niveau de danger le plus élevé. L’absence ou l’existence d’incertitudes relatives à ces données sont prévues dans ce schéma décisionnel.

¹⁶ HARN : High Aspect Ratio Nanoparticles

4) Evaluation du potentiel de danger pour l'environnement

L'évaluation du potentiel de danger du nanomatériau pour l'environnement se réalise également en suivant un arbre décisionnel (voir Figure 11) prenant en compte les données d'étiquetage CLP du matériau « parent », des données écotoxicologiques spécifiques au nanomatériau associées à des valeurs limites issues de REACH.

L'une des caractéristiques de cette méthode est d'intégrer d'autres types de données en bout de chaîne. Ainsi, si le nanomatériau possède un fort potentiel de dispersion dans les compartiments environnementaux ou s'il n'est pas déjà présent dans l'environnement (nouveau matériau), ce potentiel de danger est incrémenté dans une logique de précaution.



Source : (Hansen, Baun *et al.* 2011)

Figure 11 : arbre décisionnel de NanoRiskCat de détermination du potentiel de danger pour l'environnement

► **Avantages / inconvénients**

Cette méthode comporte plusieurs points majeurs d'intérêt. Tout d'abord, dans ses finalités, elle se rapproche de celles des travaux d'expertise contenus dans ce rapport puisque s'appliquant

spécifiquement à des produits finis intégrant des nanomatériaux manufacturés. Ainsi, son application devrait permettre de comparer des nano-produits entre eux.

La logique d'utilisation, reposant sur une démarche très structurée et visuelle, est suffisamment simple pour se mettre à la portée de non-spécialistes de l'évaluation des risques, bien que, dans son utilisation pratique, les réponses à apporter à chacune des étapes réclament dans la plupart des cas le recours à des compétences d'expertise affirmées.

Dans leurs formes d'expression, les résultats s'expriment au final de manière très visuelle et facilitent leur communication. Plus encore, les schémas logiques proposés permettent de disposer d'explicatifs visuels traçant le raisonnement à la source de ces résultats.

Enfin, la méthode d'évaluation a été construite de manière à pouvoir être utilisée même lorsque des données sont manquantes. La traçabilité des résultats permet de distinguer les points d'incertitude.

Néanmoins, dans le détail, plusieurs limites et inconvénients ont également été identifiés. Concernant les méthodes de détermination des niveaux d'exposition et de dispersion environnementale, celles-ci consistent en de simples évaluations génériques qui n'intègrent que très peu les spécificités d'utilisation du produit. L'utilisation de descripteurs de REACH est intéressante, mais pose également la problématique de la pertinence de ces classifications pour les scénarios d'usage des nano-produits dans le cadre des risques nanospécifiques. Autre inconvénient, la charge de la source (expression de la quantité de nanomatériaux manufacturés dans le produit) n'intervient pas dans ces évaluations malgré la pertinence de ce paramètre.

Concernant la méthode d'évaluation des potentiels de danger pour la santé et pour l'environnement, aucune distinction n'est proposée pour distinguer les différentes voies d'exposition et les différents compartiments environnementaux. Les schémas d'évaluation reposent essentiellement sur les données les plus fiables (en l'occurrence ici, celles toxicologiques ou écotoxicologiques) mais ne permettent pas de recourir à d'autres types d'informations, telles que les propriétés pertinentes pour l'évaluation du danger (réactivité physicochimique par exemple), lorsque les premières sont indisponibles. De plus, beaucoup de seuils (éco)toxicologiques sont exprimés à l'aide d'unités classiques (mg.kg^{-1} par exemple) dont la pertinence pour les nanomatériaux reste toujours discutée.

Cette méthode produit au final des données relatives à des niveaux d'exposition et de danger, données nécessaires en amont pour établir un niveau de risque. Dans le cadre de la gestion du risque, c'est à l'utilisateur d'interpréter sur cette base le niveau de risque.

Enfin, concernant le fonctionnement effectif de cette méthode, celle-ci n'a pas encore fait l'objet de validations suffisantes, et s'agissant d'une méthode récente, les retours d'expérience ne sont pas encore documentés.

2.2.5 GreenScreen™ v1.2

Cette méthode de comparaison des dangers des substances chimiques a été développée par l'organisation non gouvernementale (ONG) américaine *Clean Production Action*¹⁷, sur la base des conclusions scientifiques issues du programme de l'US-EPA *Design for environment*¹⁸ (notamment à partir du rapport *Furniture Flame Retardancy Partnership*¹⁹).

Libre d'utilisation, l'ONG NRDC (*Natural Resources Defense Council*) a chargé un bureau d'études indépendant d'adapter et d'appliquer cette méthode pour comparer les analyses de deux types de nanomatériaux argent (argent métallique et composite silice-argent) avec la substance

¹⁷ <http://www.cleanproduction.org/>

¹⁸ <http://www.epa.gov/dfe/index.htm>

¹⁹ <http://www.epa.gov/dfe/pubs/flameret/ffr-alt.htm>

argent sous sa forme ionique. Les résultats de cette étude sont disponibles sur le site de la NRDC²⁰.

Bien que ne s'apparentant donc pas à une démarche d'analyse de risque d'application spécifique aux nanomatériaux mais plutôt à une méthode comparative de danger de substances chimiques classiques, ces travaux ont tout de même été analysés par le groupe de travail en raison, d'une part, des débats consécutifs à son application aux nanomatériaux²¹ et, d'autre part, de l'intérêt méthodologique que revêtent certaines parties de ces travaux.

► **Finalités**

Cette démarche méthodologique propose d'évaluer de manière transparente les dangers intrinsèques associés à des substances chimiques pour un large panel d'effets puis de fournir une interprétation de ces informations utiles aux industriels et gestionnaires des risques en classant ces substances suivant quatre classes de danger auxquelles sont associées des recommandations d'usages.

Conçue de manière à exprimer de façon synthétique les résultats de l'analyse de dangers par substance, cette méthode est destinée à la comparaison de plusieurs substances chimiques pour un usage donné afin de hiérarchiser les alternatives les plus adéquates sur la base de leurs dangers (application à la recherche d'une substance de substitution ou à la conception de produits « *safe by design* » par exemple).

Dans une logique de simplicité et de transparence, la démarche se veut compréhensible par tous et dans son utilisation à la portée du public. Le recours aux seules données de classification officielles publiées par des agences sanitaires et/ou d'étiquetage existantes pour la substance étudiée permet de ne pas requérir de compétences particulières d'expertise.

► **Domaine d'application**

Cette méthode s'applique aux substances chimiques classiques et, par extension, aux nanomatériaux.

Les types de dangers abordés se rapportent aux dangers pour l'Homme (effets sanitaires et dangers physiques) ainsi qu'aux dangers pour l'environnement (écotoxicité et éléments relatifs au devenir de la substance dans l'environnement).

► **Principes de fonctionnement**

La méthode se déroule en trois étapes successives.

1) Evaluation et classification des dangers

La première de ces étapes consiste à établir les niveaux de danger pour chacun des dix-huit effets à considérer (voir Tableau 2) parmi les cinq niveaux proposés (très fort, fort, modéré, faible ou inconnu). Cette classification est intégralement guidée par un tableau répertoriant les sources d'information à consulter²² et déterminant les classes de danger en fonction des informations récoltées²³.

²⁰ http://docs.nrdc.org/health/files/hea_13061001b.pdf.

²¹ http://switchboard.nrdc.org/blogs/jsass/greenscreen_hazard_assessment.html.

²² http://www.cleanproduction.org/library/greenScreenv1-2/GreenScreen_1-2_InfoSources.pdf.

²³ http://www.cleanproduction.org/library/GreenScreen_v1_2-2e_CriteriaDetailed_2012_10_10w_all_Lists_vf.pdf.

Tableau 2 : catégories d'effets analysés par substance chimique dans le cadre de la méthode GreenScreen™

Ecotoxicité et devenir dans l'environnement	Toxicité humaine (groupe I)	Toxicité humaine (groupe II)	Dangers physiques
<ul style="list-style-type: none"> écotoxicité aquatique aiguë (AA) écotoxicité aquatique chronique (CA) autres études d'écotoxicité (si disponibles) <ul style="list-style-type: none"> Persistence (P) Bioaccumulation (B) 	<ul style="list-style-type: none"> cancérogénicité (C) mutagénicité et génotoxicité (M) toxicité pour la reproduction (R) toxicité pour le développement (D) activité endocrinienne (E) 	<ul style="list-style-type: none"> toxicité aiguë (AT) toxicité systémique et effets sur les organes (ST) neurotoxicité (N) sensibilisation cutanée (SnS) sensibilisation respiratoire (SnR) irritation cutanée (IrS) irritation oculaire (IrE) 	<ul style="list-style-type: none"> réactivité (Rx) inflammabilité (F)

Source : <http://www.cleanproduction.org/Greenscreen.v1-2.php>

Ces informations sont ensuite résumées en une ligne par substance comme présenté dans la Figure 12 suivante pour trois substances chimiques différentes :

Chemical Name	Group I Human					Group II Human							Ecotox		Fate		Physical	
	C	M	R	D	E	AT	ST	N	SnS	SnR	IrS	IrE	AA	CA	P	B	Rx	F
Chemical 1	M	L	L	M	M	L	L	M	L	DG	L	H	L	L	vH	M	L	L
Chemical 2	L	L	M	M	H	L	H	M	L	L	M	M	H	H	vH	vH	L	L
Chemical 3	L	L	M	H	DG	L	H	DG	L	DG	L	L	L	DG	M	M	L	M

Niveau de danger assigné par effet : très faible (vL), faible (L), modéré (M), fort (H), très fort (vH), inconnu (DG)

Source : http://docs.nrdc.org/health/files/hea_13061001a.pdf

Figure 12 : exemple de représentation de classification et de comparaison des dangers de substances chimiques pour GreenScreen™

Dans le cadre de l'application de cette méthode aux nanomatériaux, des ajustements doivent être apportés, notamment en vue de s'assurer de faire reposer l'évaluation sur l'utilisation de données spécifiques au nanomatériau étudié issues d'études de référence pour lesquelles le nanomatériau est suffisamment caractérisé. Sur ce dernier point, les paramètres physicochimiques caractérisés évoqués comme critères de recevabilité de l'étude (Card et Magnuson 2010) se rapprochent de ceux déterminés par l'ISO pour l'évaluation des risques.

2) « Benchmark » ou assignation de la classe de danger de la substance

L'utilisateur est ensuite invité à assigner une des quatre classes de danger à la substance en fonction des niveaux de danger obtenus pour chacun des effets considérés dans l'étape précédente. À chacune de ces classes est associée une recommandation très générale de gestion. La démarche prévoit également de ne pas attribuer de classe de danger lorsque trop de données sont indisponibles.

3) Caractérisation des résultats et prise de décisions

Cette dernière étape consiste à traiter et analyser les données produites en fonction du but spécifique recherché par l'étude, afin d'éclairer les choix de gestion. Quelques pistes sont proposées parmi lesquelles le regroupement des diverses substances analysées par classes de danger dans un tableau d'analyse des effets (voir Figure 12) ou encore l'identification des lacunes de connaissances existantes.

► **Avantages / inconvénients**

Les finalités visées par cette méthode divergent sensiblement de celles visées par les travaux du présent rapport : il s'agit pour *GreenScreen* de comparer les dangers de substances destinées à un même usage, dans le but de déterminer la meilleure solution possible sur le plan sanitaire, et non de permettre de comparer des niveaux de risques liés à des utilisations de produits possiblement différents. Les auteurs justifient cette focalisation sur le danger par les arguments suivants :

- de manière générale, la réduction du risque *via* celle du niveau de danger constitue une stratégie plus efficace que celle reposant sur la diminution des expositions ;
- pour les problématiques sanitaires relatives aux utilisateurs finaux de matériaux (consommateurs, utilisateurs professionnels), la réduction des expositions ne figure pas tout le temps comme un levier d'action possible dans la pratique ;
- dans le cadre d'une analyse cherchant à comparer des substances pour une application donnée et un même type de produit, il est souvent constaté que les potentiels d'exposition sont équivalents ;
- enfin, aborder les problématiques sanitaires sous l'angle de la comparaison des niveaux de danger engage l'utilisateur dans un processus d'amélioration continue (vers la recherche de substances moins dangereuses). *A contrario*, la même problématique sous le prisme de l'évaluation de risque pourrait amener l'utilisateur à chercher une solution binaire (niveau de risque acceptable / non acceptable).

La détermination des effets à considérer constitue une proposition très pertinente. Néanmoins, le type d'information recherché (données déjà expertisées et publiées par des agences sanitaires) ne paraît pas suffisant pour la problématique des nanomatériaux. En effet, un mécanisme d'évaluation basé sur ces seuls niveaux d'information n'intègre pas les indices faibles mais possiblement existants dans la littérature (études *in vitro* ou combinaison de paramètres physicochimiques identifiés comme probablement dangereux par exemple). Le traitement de ces informations, plus fines, requiert certes plus de compétences de la part de l'utilisateur mais s'avère particulièrement pertinent. Peu de données répondant aux critères de qualité idéalement requis s'avèrent actuellement disponibles parmi les déjà très nombreuses souhaitées. Il paraît peu probable de disposer à moyen terme de ces données pour chaque effet et de manière spécifique pour chaque nanomatériau existant. Il paraît encore moins probable de générer rapidement celles nécessaires aux nanomatériaux à venir. Dans un tel contexte s'appliquant à des matériaux dont l'utilisation est en pleine expansion, il convient donc d'être attentif aux signaux d'ordre sanitaire, de chercher à les interpréter et d'éclairer les décisions de gestion au plus tôt, cela sans attendre des niveaux de preuves plus élevés dans un objectif d'anticipation de survenue possible de risques.

Enfin, la considération d'un niveau de danger unique sans considération des possibles modifications apportées au nanomatériau au cours du cycle de vie est identifiée comme une autre limitation de cette méthode.

2.2.6 Grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques (OFSP 2013)

► **Finalités**

Cette grille²⁴ a été construite par les offices fédéraux suisses de la santé publique (OFSP) et de l'environnement (OFEV) dans le cadre du plan d'action suisse « Nanomatériaux synthétiques »²⁵ daté du 9 avril 2008. Elle vise à réaliser une première analyse objective des risques que peut présenter un nanomatériau manufacturé et ses applications sur la base de l'état actuel des connaissances et de déterminer, à chaque étape du cycle de vie, si des mesures particulières « nanospécifiques » sont à prendre pour protéger les travailleurs, les consommateurs et l'environnement. L'objet de cette grille consiste également à identifier les éventuelles sources de

²⁴ <http://www.bag.admin.ch/nanotechnologie/12171/12174/index.html?lang=fr>

²⁵ <http://www.bafu.admin.ch/publikationen/publikation/00574/index.html?lang=de&lang=fr>

risques pendant les étapes du cycle de vie des nanomatériaux manufacturés (production, utilisation et élimination).

Les auteurs avertissent cependant que « *cette démarche ne doit en aucun cas être assimilée à une évaluation des risques en tant que telle* ».

Destinée à servir d'outil de travail à une large palette d'acteurs intervenant dans le cadre de la sécurité des travailleurs, des consommateurs ou de l'environnement non nécessairement spécialistes de l'évaluation des risques (industrie, artisanat, commerce, autorités, assurances, laboratoires de recherche, etc.), la grille de précaution s'appuie sur un nombre restreint de paramètres d'évaluation. Néanmoins, les auteurs soulignent que son utilisation par des non-spécialistes n'est envisageable que sous la supervision de spécialistes en raison des connaissances de base nécessaires pour caractériser certains de ces paramètres, mais aussi pour en exploiter correctement les résultats.

Enfin, la méthode n'est pas figée mais destinée à évoluer en fonction des retours d'expérience et des connaissances scientifiques nouvelles.

► **Domaine d'application**

Les objets auxquels se rapporte l'utilisation de cette méthode ne correspondent pas exactement à la définition des nanomatériaux fournie par l'ISO (cf. glossaire). D'une part, ces objets sont restreints aux seuls nanoparticules, nanofibres et leurs agrégats regroupés sous le terme « NPR » (pour *nanoparticle* et *nanorods* en anglais). D'autre part, les auteurs recommandent de considérer un domaine de l'échelle nanoscopique étendu jusqu'à 500 nm (pour rappel, l'ISO définit la nano-échelle comme « *une gamme de taille allant de 1 à 100 nm, typiquement mais non exclusivement* »). Les matériaux disposant d'une nanostructure surfacique ou volumique, pour autant qu'ils ne contiennent aucune des particules comme définies plus avant, sont exclus de cette catégorie.

La grille de précaution s'applique pour chaque étape du cycle de vie du nanomatériau ou de son application considérée. Les types de risques considérés (risques sanitaires pour les professionnels, risques sanitaires pour les consommateurs et risques pour l'environnement) sont fonction de l'étape du cycle de vie considérée. Dans le détail, les processus et les types de risques considérés sont rappelés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : groupes « cible » à considérer en fonction du type de processus étudié

Processus considérés	Groupe(s) « cible »
Recherche et développement	- Employés - Environnement
Production*	- Employés - Environnement
Usage	- Consommateurs - Environnement
Recyclage / élimination	- Employés - Environnement

* inclut les processus de fabrication primaire, de transformation, stockage, de conditionnement et transport.

► **Principes de fonctionnement**

La grille de précaution s'inscrit au sein d'une procédure conduisant au final à remplir une nouvelle grille pour chacune des différentes étapes, ou processus, identifiés. Il est également recommandé de remplir séparément une grille pour les employés ayant différents profils d'activité pour une même étape ou pour différents groupes de consommateurs.

Le principe général proposé correspond à un modèle d'évaluation semi-quantitatif. Il consiste en effet pour chaque grille remplie à calculer un score, adimensionnel, caractérisant les besoins en

matière de précaution en combinant les scores (également adimensionnels) attribués à chacun des critères considérés par la formule suivante :

$$V = N.(W.E + S)$$

avec :

V : évaluation des besoins en termes de précaution

N : nanopertinence

W : potentiel effecteur des NPR sur la santé et l'environnement

E : exposition potentielle des employés, des consommateurs ou dispersion potentielle dans l'environnement

S : conditions spécifiques sur le niveau d'information sur le cycle de vie

Ces différents besoins en matière de précaution (employé / travailleur / environnement) sont ensuite caractérisés en fonction des scores obtenus : soit le risque nano-spécifique peut être considéré comme faible et la situation ne requiert pas d'étude de risques complémentaire, soit le score dépasse le seuil d'action et des démarches supplémentaires sont dès lors à engager (études de risques complémentaires, actions de réduction des risques, etc.).

Le cœur du calcul repose sur la combinaison d'un score de potentiel effecteur (W), correspondant à un niveau de danger potentiel, avec un score d'exposition/dispersion environnementale potentielle (E). Ce résultat est modifié par un score (S) représentant le niveau de connaissance sur le cycle de vie du produit. Plus ces connaissances sont lacunaires, plus le score est augmenté, tendant dans ce sens à déclencher des actions supplémentaires. Enfin, le terme de nanopertinence (N) consiste uniquement à vérifier que le produit étudié correspond bien à la définition de NPR.

Les critères principaux W et E s'appuient sur un nombre limité de paramètres d'évaluation tels que :

- la réactivité et la stabilité des NPR ;
- leur environnement physique immédiat (air, aérosols, fluides, matrices solides, etc.) ;
- les quantités de NPR concernés (en masse) ;
- la fréquence d'utilisation ;
- leur nombre.

Au final, la grille s'apparente à un questionnaire à réponses fermées pour chacun de ces paramètres, c'est-à-dire que la réponse apportée est guidée par un jeu de réponses prédéfinies, objectivables si possible par des seuils quantitatifs et un score est alloué à chacune de ces réponses. Il est à noter qu'en cas de manque de connaissances pour pouvoir répondre, les auteurs recommandent de considérer le score le plus élevé.

► **Avantages / inconvénients**

Une des particularités de ce modèle réside dans l'intervention d'un score relatif à l'état des connaissances pour évaluer le niveau de risque encouru. Les auteurs proposent de majorer les scores lorsque les données demandées sont indisponibles.

Le calcul de scores à partir de scénarios dits « normaux » mais aussi à partir de scénarios « pire cas » en constitue une autre particularité intéressante.

Cet outil repose sur des bases méthodologiques solides, cela pour plusieurs raisons. Tout d'abord, compte-tenu du questionnaire à réponses fermées mis en œuvre dans cette grille, la réponse apportée à chaque critère d'évaluation n'est pas subjective mais guidée par un jeu de scores dépendant de seuils quantitatifs se référant à des éléments d'information récents (publication en 2008 révisée successivement en 2011 puis en 2013). Ces scores s'intègrent ensuite dans un modèle dont la cohérence (pondération de ces scores, cohérence des unités, etc.) a été vérifiée par un expert extérieur statisticien. Enfin, la grille est accompagnée d'un document explicatif complet pour son utilisation.

Cependant, des limites à cet outil sont également constatées. Concernant l'estimation des effets potentiels des nanomatériaux, ce potentiel effecteur est calculé uniquement en fonction de deux critères :

- le niveau d'activité redox et/ou catalytique du nanomatériau ;
- la stabilité dans les milieux pertinents (conditions physiologiques et conditions environnementales pour le calcul des effets respectivement pour l'Homme et pour l'environnement).

Ce modèle repose sur un mécanisme toxicologique particulier : la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Or, les études toxicologiques ont montré que les effets associés à l'exposition aux nanomatériaux ne sont pas exclusivement associés à la formation d'ERO. Ce score, dépendant uniquement de paramètres physico-chimiques conjugués à des données de toxicocinétique (essentiellement la clairance), ne prend pas en compte les études toxicologiques et écotoxicologiques, pourtant très pertinentes, qui pourraient être disponibles (information sur la pénétration de la barrière cutanée pour une exposition cutanée par exemple). Ce modèle ne permet pas non plus de différencier les particularités associées aux différentes voies d'exposition (respiratoire, orale et cutanée).

2.2.7 Analyse de cycle de vie (ACV)

L'analyse de cycle de vie (ACV) est un outil d'évaluation des impacts sur l'environnement d'un système ou d'un produit depuis l'extraction des matières premières jusqu'au traitement et dépôt des déchets. Cette définition issue de la normalisation ISO 14040 et ISO 14044 place l'ACV comme un outil de gestion environnementale conduit en quatre étapes :

- 1) définition des objectifs et du champ de l'étude ;
- 2) analyse de l'inventaire des données ;
- 3) évaluation des impacts (aussi nommée analyse des impacts du cycle de vie – AICV) ;
- 4) interprétation des résultats.

► **Finalités**

Les finalités de l'ACV sont nombreuses et multiples. Elles diffèrent en fonction de l'objet étudié.

Une ACV peut être liée à un produit : dans ce cas, son but sera de faire un bilan entrée-sortie des matières et énergie nécessaires à la fabrication du produit, à son utilisation et à sa fin de vie. L'ACV s'arrêtera donc à la phase de l'inventaire. Si on veut étudier les impacts liés au cycle de vie de ce produit, on analysera les polluants sortants à chaque étape du cycle de vie et on calculera leur contribution à une classe d'impact correspondante (exemple : contribution des TiO_2 à l'écotoxicité aquatique, ou contribution de l'aluminium à la toxicité humaine, etc.).

Une ACV peut être comparative et ainsi comparer deux produits ayant la même fonction ou deux procédés industriels.

► **Domaine d'application**

Comme indiqué dans sa définition, l'ACV évalue et quantifie les impacts d'un produit, d'un système (procédé), d'un service. Le domaine d'application est par conséquent vaste.

► **Principes de fonctionnement**

La méthodologie de l'ACV repose sur quatre étapes :

1) La définition des objectifs et du champ de l'étude

Cette étape de l'ACV présente les objectifs de l'étude et explicite les intérêts de réaliser une ACV. Elle fixe les limites spatio-temporelles du système ainsi que l'unité fonctionnelle (qui est l'unité qui définit la fonction du système et à laquelle seront rapportées toutes les données de l'inventaire).

2) L'analyse de l'inventaire

L'analyse de l'inventaire est un ensemble de collecte de données et de procédures de calcul qui permettent la quantification des flux entrants et sortants du système. Il s'agit d'une étape longue et délicate basée sur l'analyse et la qualité des données. Concrètement, les données peuvent provenir de bases de données spécifiques aux modèles d'ACV, de mesures directes sur le site d'étude, de données bibliographiques. Souvent, plusieurs types de données sont compilés. Ces données sont rapportées à une unité de référence : l'unité fonctionnelle que l'on détermine en fonction du système étudié. (À titre d'exemple, une unité fonctionnelle pourrait être 1 m² de mur recouvert par une peinture composée de nano TiO₂, ou encore 1 litre de soupe comprenant de la nano silice).

3) L'analyse de l'impact du cycle de vie

La conversion des résultats de l'inventaire en impacts correspondants est rendue possible grâce au facteur de caractérisation CF (Eq.1)

$$CI = CF_{x,i} \times M_x \quad (1)$$

où CI est l'indicateur de catégorie ; M_x est la masse de la substance x émise ou extraite faisant partie des résultats de l'inventaire et $CF_{x,i}$ est le facteur de caractérisation de la substance x contribuant à la catégorie d'impact i . L'indicateur de catégorie permet l'agrégation des résultats de l'analyse de l'inventaire en unités communes dans chaque catégorie d'impact sous forme d'un score d'impact, dont l'expression générale pour plusieurs substances et compartiments environnementaux est (Eq. 2) :

$$Si = \sum_{e=1}^{e=m} \sum_{x=1}^{x=n} CF_{i,x,e} \times M_{x,e} \quad (2)$$

où Si est le score d'impact pour la catégorie i , $M_{x,e}$ est la masse des substances émises dans e , et $CF_{i,x,e}$ est le facteur de caractérisation de la catégorie d'impact i pour la substance x qui est dû à une émission dans le compartiment e ; n et m étant respectivement le nombre des substances et des compartiments.

Le facteur de caractérisation est élaboré par des modèles mathématiques simples ou complexes, différents selon les méthodes d'ACV. C'est le produit de deux facteurs (Eq.3) ; dont l'un est le facteur de devenir du polluant FF (*Fate Factor*) qui représente la fraction transférée de la substance depuis le compartiment d'émission vers le compartiment récepteur ainsi que son temps de résidence dans ce dernier ; et l'autre est le facteur d'effet EF (*Effect Factor*) exprimant l'effet de la substance sur les organismes par concentration d'exposition.

$$CF = FF \times EF \quad (3)$$

L'analyse peut se poursuivre jusqu'aux dommages sur les cibles finales (santé humaine, qualité de l'écosystème, changement climatique, etc.). Les catégories d'impact sont alors pondérées par des facteurs de dommage et regroupées au sein de catégories correspondantes de dommage. Les scores de dommages SD , pour la catégorie d , sont obtenus en multipliant les scores de catégories d'impact agrégées Si , par leurs facteurs de dommages respectifs $FD_{i,d}$ selon l'équation suivante (Eq. 4) :

$$SD_d = \sum_i FD_{i,d} \times Si \quad (4)$$

Les méthodes mathématiques d'évaluation en cours sont multiples : *Impact 2002+*, *ReCiPe*, *Usetox*. Elles mettent l'accent sur les transferts de polluants d'un milieu à un autre et sur des catégories d'impact telles que le réchauffement global, la dégradation de la couche d'ozone, l'écotoxicité ou encore la santé humaine (effets cancérigènes et non cancérigènes, effets respiratoires). Elles s'appliquent essentiellement à des données globales (bases de données mondiales, européennes, nationales) mais, depuis quelque temps, des travaux sont menés à l'échelle locale ou d'un site spécifique avec des données collectées *in situ*. À l'heure actuelle, la modélisation des impacts par l'utilisation des facteurs spécifiques de caractérisation est une piste

de recherche intéressante pour l'amélioration des méthodes d'évaluation des impacts du cycle de vie des substances.

Elle permet de quantifier au mieux les facteurs d'effet et du devenir des polluants. Ces deux facteurs sont primordiaux pour la compréhension du comportement de tous les polluants et encore plus de ceux qui sont encore peu connus. C'est le cas des nanoparticules et de leur comportement dans l'environnement ou de leurs effets sur la santé humaine.

La modélisation des impacts (à une échelle globale) est possible grâce à des logiciels d'ACV (*Umberto, Gabi, SIMAPRO*).

4) Interprétation des résultats

Cette dernière étape consiste à fournir des conclusions sur les résultats obtenus et des recommandations aux décideurs ou acteurs du développement.

► **Avantages / inconvénients**

Les avantages de la méthodologie de l'ACV reposent sur le fait que le produit est étudié dans sa globalité depuis l'extraction des matières premières jusqu'au traitement et dépôt final des déchets. Une vision globale des impacts est donc possible.

L'ACV permet de modéliser les impacts environnementaux d'un système défini à des échelles spatio-temporelles déterminées par l'évaluateur.

Le passage de l'évaluation des impacts à l'évaluation des dommages est possible pour les dommages à la santé humaine, à la qualité des écosystèmes, au changement climatique, aux ressources.

La modélisation d'analyse de l'impact du cycle de vie des nanomatériaux constitue un défi dans le sens où il s'agit d'abord d'étudier leur mobilité, leur transfert dans les sols et les eaux avant de quantifier leur facteur d'effet et de devenir et de calculer un facteur de caractérisation pour l'écotoxicité terrestre, aquatique et pour la santé humaine.

Inconvénients : l'ACV n'a pas vocation à être un outil d'évaluation du risque. La modélisation d'analyse du cycle de vie pourrait cependant se rapprocher de la modélisation du risque en y ajoutant un facteur d'exposition. Mais pour l'instant ce ne sont que des pistes de recherche.

2.2.8 Analyse décisionnelle multicritère (MCDA)

► **Finalités**

« L'analyse multicritère est une technique vouée à l'éclaircissement de la compréhension d'un problème de décision et à sa résolution. Elle vise à expliciter une famille cohérente de critères pour permettre de concevoir, justifier et transformer les préférences au sein d'un processus de décision. » (N. Lehoux, P. Vallée, 2004).

L'analyse décisionnelle multicritère (MCDA²⁶) ne constitue pas une technique particulière d'évaluation des risques mais désigne un type de processus d'aide à la décision. Les approches MCDA sont le plus souvent utilisées pour accompagner l'élaboration de décisions stratégiques dans le cadre de problématiques pour lesquelles il existe des informations de nature complexe et conflictuelle (Belton et Stewart, 2001). De manière générale, l'analyse multicritère doit permettre d'évaluer différentes options lorsque aucune n'est parfaite et doit permettre de concilier des informations de natures différentes (données techniques/technologiques, environnementales, économiques, sociales, données concernant les risques émergents pour lesquelles les incertitudes sont fortes).

²⁶ Multi-Criteria Decision Analysis.

Pour Linkov *et al.*, l'analyse multicritère est un ensemble de techniques qui identifie les options possibles (ex : choix d'un nanomatériau A ou B par un jugement d'expert) et les critères de décision (par des décideurs ou parties-prenantes), évalue la performance (*via* des experts) de chaque alternative relative à ces critères et explore des priorités au travers de critères incommensurables (Linkov, Bates *et al.* 2013).

► **Domaine d'application**

Le champ d'application de ces approches d'aide à la décision est très large. Celles-ci peuvent s'appliquer aussi bien aux nanomatériaux qu'aux nano-produits dans le cadre de différents types de problématiques (prévention des risques professionnels, risques pour la population générale, pour l'environnement, *etc.*).

► **Principes de fonctionnement**

Le principe général de fonctionnement a été schématisé par Linkov *et al.* (Linkov, Bates *et al.* 2013). La démarche à suivre peut être résumée en 5 étapes :

- identifier l'objectif global de la démarche et le type de décision ;
- dresser la liste des solutions possibles ou envisageables ;
- dresser la liste des critères à prendre en considération ;
- juger chacune des solutions aux yeux de chacun des critères ;
- agréger ces jugements pour désigner la solution qui obtient les meilleures évaluations.

► **Avantages / inconvénients**

Ces démarches présentent l'avantage de pouvoir considérer dans un même outil un ensemble de critères de natures différentes, aussi bien quantitatifs que qualitatifs. Cependant, les résultats émanant de telles analyses sont spécifiques à un contexte décisionnel précis et ne sont donc en aucun cas généralisables à d'autres contextes.

L'autre inconvénient réside dans le fait que la méthode ne tient pas compte des incertitudes possibles sur chacun des paramètres. Il faut donc adjoindre à la MCDA une analyse de type Monte-Carlo pour évaluer les distributions des meilleurs degrés de dominance de chaque alternative.

En résumé, la MCDA paraît difficile à mettre en œuvre dans une évaluation des risques sanitaires liés aux nano-produits, à moins d'y inclure des modèles d'évaluation du risque, des modèles d'évaluation du cycle de vie, des systèmes d'information géographiques et d'autres sources de données. On ne parlera donc plus d'analyse multicritère décisionnelle mais de décision support.

2.3 Synthèse des avantages et inconvénients des méthodes exposées

Parmi les outils d'évaluation ou d'aide à la gestion analysés dans les paragraphes précédents, les avantages et inconvénients de ceux jugés les plus pertinents au regard des objectifs de cette saisine sont résumés dans le Tableau 4.

Pour approfondir cette analyse, les paramètres utilisés dans ces modèles sont comparés en Annexe 3.

Tableau 4 : résumé des avantages et inconvénients d'une sélection de méthodes d'évaluation des risques et outils d'aide à la gestion adaptés aux nanomatériaux

Méthode d'évaluation	Objectifs visés	Avantages	Inconvénients
A prudent approach to Nanotech Environmental, Health, and Safety Risks Lux Research (2005)	<p><u>Finalités :</u> Outil « clé en main » simple et rapide permettant l'évaluation qualitative du risque (sanitaire et environnemental) d'un nano-produit mis sur le marché sur l'ensemble de son cycle de vie.</p> <p><u>Objet considéré :</u> Nano-produit (produit fini contenant des nanoparticules manufacturées)</p> <p><u>Type de risques :</u> Risques pour la population générale, les travailleurs et l'environnement sur l'ensemble du cycle de vie (production / utilisation / fin de vie).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vision synthétique, communication • Applicable aux nano-produits 	<ul style="list-style-type: none"> • Problèmes méthodologiques majeurs pour l'estimation du potentiel toxique (cotations fixées par « familles » de nanomatériaux, pas de prise en compte du cycle de vie) • Système de cotation peu explicite • Pas de possibilité d'actualiser les paramètres utilisés • Pas d'évaluation de la toxicité, ni du risque, à chaque étape du cycle de vie • Pas d'évaluation des incertitudes
NanoRisk Framework Dupont (2007)	<p><u>Finalités</u> Référentiel complet de gestion des risques nanospécifiques intégrant notamment un volet d'évaluation des risques (logique itérative d'amélioration continue).</p> <p><u>Objet considéré :</u> Nanomatériaux manufacturés (définition ISO) ou nano-produits (définis comme des produits contenant une substance dont au moins 10 % en masse peut être considérée de taille nanométrique).</p> <p><u>Type de risques :</u> Le volet évaluation des risques de ce document concerne d'une manière très large les risques nano-spécifiques pour l'Homme (travailleurs, population générale, consommateurs) et l'environnement pour l'ensemble du cycle de vie du nanomatériau ou nano-produit considéré.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Recensement des paramètres pertinents en nombre et en qualité pour une évaluation du risque au cours du cycle de vie • Grille support récapitulative des données disponibles 	<ul style="list-style-type: none"> • Référentiel de gestion / évaluation et non une méthode d'évaluation structurée
Control banding tool for risk level assessment and control of nanoparticle exposures Paik (2008)	<p><u>Finalités</u> Proposer des mesures opérationnelles de protection / contrôle les plus adaptées <i>a priori</i> pour les salariés exposés à des nanomatériaux.</p> <p>Ces outils se veulent simples d'utilisation et d'interprétation car à destination d'organismes ne disposant pas des moyens de bénéficier de l'expertise d'un hygiéniste du travail.</p> <p>Ces méthodes n'aboutissent donc pas formellement à des évaluations de risques mais incluent une démarche approchée d'évaluation sur laquelle se fondent les mesures de gestion proposées.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Démarche simple (cotation de paramètres) et structurée • Niveau de danger : intégration de données robustes (données toxicologiques du nanomatériau) et d'autres données alternatives (données relatives au matériau « parent » et propriétés physicochimiques du nanomatériau) • L'indisponibilité de données n'est pas bloquante (majoration) 	<ul style="list-style-type: none"> • Finalités divergentes : outil destiné à la maîtrise des risques dans le cadre professionnel et plus adapté à la problématique des nanomatériaux que celle des nano-produits • Part de subjectivité de l'utilisateur introduite dans l'attribution des scores aux divers paramètres • Critères insuffisants pour la bande d'exposition (pas de prise en compte de la matrice du nanomatériau ni des processus) • Pas de distinction des voies d'exposition / compartiments environnementaux • Pas d'évaluation des incertitudes

<p>Gestion graduée des risques sanitaires (control banding) Anses (2011)</p>	<p><u>Objet considéré :</u> Nanomatériaux (définition ISO)</p> <p><u>Type de risques :</u> Risques pour le travailleur face à un procédé faisant intervenir des nanomatériaux.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Démarche simple et structurée • Niveau de danger : intégration de données robustes (données toxicologiques du nanomatériau) et d'autres données alternatives (données relatives au matériau « parent » et propriétés physicochimiques du nanomatériau) 	<ul style="list-style-type: none"> • Finalités divergentes : outil destiné à la maîtrise des risques dans le cadre professionnel et plus adapté à la problématique des nanomatériaux que celle des nano-produits • Part de subjectivité de l'utilisateur introduite <i>via</i> les paramètres physicochimiques (solubilité et réactivité du nanomatériau) • Pas de distinction des voies d'exposition / compartiments environnementaux • Pas d'évaluation des incertitudes
<p>NanoRiskCat Hansen, Baun et al. (2011)</p>	<p><u>Finalités</u> Méthode d'approche simple visant à évaluer, hiérarchiser et communiquer (communication vers un public non spécialiste) sur les potentiels d'exposition et d'effets de nano-produits, Cette méthode est actuellement utilisée par la base de données danoise de nano-produits.</p> <p><u>Objet considéré :</u> Produits contenant des nanomatériaux (définition ISO).</p> <p><u>Type de risques :</u> Pas de niveaux de risques mais des niveaux d'exposition et de danger pour l'environnement, l'utilisateur professionnel et le consommateur du produit sur l'ensemble de son cycle de vie hors production.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Finalités convergentes : méthode spécifique à l'évaluation des nano-produits • Démarche structurée et simple • Rendu synthétique possible et traçabilité des résultats • Lien avec catégories de REACH • L'indisponibilité de données n'est pas bloquante (incrémentation du niveau de danger/exposition) 	<ul style="list-style-type: none"> • Expression de niveaux de potentiel de danger/exposition, pas de risque • Pas de distinction des voies d'exposition / compartiments environnementaux • Catégories REACH pas nécessairement adaptées • Pas d'évaluation des incertitudes
<p>Green Screen™ v1.2 Clean Production Action (2013)</p>	<p><u>Finalités</u> Comparaison de plusieurs substances pour un usage donné sur la base de leurs dangers (substitution ou conception de produits « safe by design » par exemple).</p> <p><u>Objet considéré :</u> Toute substance chimique dont les nanomatériaux.</p> <p><u>Type de risques :</u> Dangers pour l'Homme (effets sanitaires et dangers physiques) et dangers pour l'environnement (écotoxicité et éléments relatifs au devenir de la substance dans l'environnement).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Liste quasi-exhaustive d'effets à considérer pour l'évaluation d'un niveau de danger accompagnée des sources à consulter • Démarche simple • Représentation des résultats facilitant la comparaison des dangers entre substances 	<ul style="list-style-type: none"> • Finalités divergentes : méthode destinée à la comparaison de dangers intrinsèques de substances chimiques pour un même usage • Pas toujours de distinction des voies d'exposition / compartiments environnementaux • Données restreintes à celles publiées par les agences sanitaires • Pas de prise en compte du cycle de vie • Prise en compte mais pas de réelle évaluation des incertitudes

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques OFSP (2013)</p>	<p><u>Finalités</u> Outil destiné à des utilisateurs non nécessairement spécialistes de l'évaluation des risques afin de réaliser une première analyse des risques dans le cadre de la sécurité des travailleurs, des consommateurs ou de l'environnement.</p> <p><u>Objet considéré :</u> Nanoparticules, nanofibres et leurs agrégats pour une échelle nanoscopique étendu jusqu'à 500 nm.</p> <p><u>Type de risques :</u> Risques sanitaires pour les professionnels, pour les consommateurs et risques pour l'environnement associés à une étape précise du cycle de vie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Méthode de cotation du risque structurée (questionnaire à réponses fermées) • Méthode de cotation des incertitudes • Prise en compte de données « pire cas » de façon complémentaire • Méthode déjà testée et actualisée en conséquence • L'indisponibilité de données n'est pas bloquante (majoration max) 	<ul style="list-style-type: none"> • Finalités divergentes : plus adapté à la problématique des nanomatériaux que celle des nano-produits et ne permet pas de hiérarchisation (seulement 2 niveaux de risque) • Nombre de critères insuffisant, notamment pour le niveau de danger (pas de données toxicologiques) • Pas de distinction des voies d'exposition / compartiments environnementaux • Pertinence des seuils proposés ?
--	---	---	--

Cette revue fait apparaître les principaux points critiques suivants :

- peu de méthodes sont dédiées à l'évaluation des risques liés à l'usage des nano-produits ;
- les approches d'estimation de l'exposition prennent peu (ou mal) en compte
 - les usages des nano-produits ;
 - les différents processus de transfert ;
 - les différentes voies d'exposition ;
 - les différentes étapes du cycle de vie du produit.
- les approches d'estimation de danger permettent rarement de combiner les données (éco)toxicologiques et des données alternatives (par exemple : données pertinentes relatives au matériau « parent » et propriétés physicochimiques du nanomatériau) ;
- aucune méthode ne propose une approche pondérée des incertitudes de chaque étape de l'évaluation débouchant sur :
 - un degré de confiance (ou de défiance) associé au résultat ;
 - l'identification des étapes sensibles dont les données doivent être approfondies pour aboutir à un résultat.

3 Construction de la méthode d'évaluation des risques

3.1 Introduction

Au terme de la revue détaillée des différentes démarches alternatives d'évaluation des risques et outils destinés à la gestion des risques (*cf.* chap.2.2), il est apparu qu'aucune des solutions existantes ne convenait pour répondre exactement à la problématique posée dans le cadre de ces travaux d'expertise. En effet, chacune d'entre elles a été conçue afin de répondre à des objectifs particuliers (exemples : aide à la prévention des risques professionnels, hiérarchisation de risques pour des nano-produits, *etc.*), se focalise sur des objets (exemples : nanomatériaux, nano-produits, nanoparticules uniquement, *etc.*) et des cibles spécifiques (exemples : consommateur, population générale, travailleur, *etc.*).

Cependant, si l'application de ces outils ne satisfait pas précisément à ces exigences, certains des concepts méthodologiques proposés sont pertinents et pourraient être ajustés dans leurs mises en œuvre en vue de produire un outil adapté aux besoins présents.

Il a donc été décidé de construire une nouvelle méthode d'évaluation des risques sanitaires et écotoxicologiques en s'adossant sur cette analyse de l'existant. Une approche intermédiaire a donc été développée en s'appuyant sur les points forts de chacune de ces méthodes et en tentant d'apporter une solution pratique aux points critiques identifiés (voir principaux avantages et inconvénients identifiés listés dans le Tableau 4).

Afin d'illustrer son fonctionnement, deux exemples (cas d'études fictifs) sont développés au chapitre 4.

3.2 Assise de la méthode proposée

3.2.1 Objectifs de la méthode

La méthode proposée n'a pas vocation à remplacer les outils réglementaires d'évaluation des risques existants dans les divers secteurs concernés (directive cosmétiques, règlement biocides, *etc.*). Cette démarche d'évaluation intervient en complément de ces outils lorsque le niveau d'incertitude ne permet pas d'aboutir à une conclusion franche quant à l'évaluation des risques liés aux produits contenant des nanomatériaux manufacturés (voir Anses 2010).

Dans la finalité d'aider les gestionnaires des risques à fonder leurs décisions sur la base des connaissances disponibles dans un tel contexte d'incertitudes, l'objectif de cette méthode consiste à proposer une interprétation utile des informations disponibles à l'aide d'une méthode transparente, objective et destinée à évoluer en fonction de l'avancée des connaissances.

Conçue pour être appliquée à un nano-produit pour un scénario d'utilisation donné, cette alternative méthodologique aboutit à une appréciation des niveaux d'exposition / dangers / risques nanospécifiques. Par ailleurs, cette approche permet également de prendre en compte les incertitudes.

Compte tenu de la spécificité des résultats attendus concernant le nano-produit étudié et son utilisation, l'un des objectifs de cette méthode d'évaluation consiste à discerner le ou les scénarios d'utilisation les plus pertinents à considérer.

Cette méthode d'évaluation des risques a été réalisée pour être utilisable, dans un premier temps, en interne à l'Anses afin de catégoriser les couples nano-produits - usage à l'égard des risques sanitaires et des dangers écotoxicologiques pour :

- sélectionner ceux devant faire l'objet d'évaluations approfondies des risques ;

- permettre une comparaison de différents nano-produits destinés à un usage similaire ;
- orienter les efforts de recherche en vue de lever les incertitudes les plus pénalisantes.

Sa mise à disposition à travers la publication dans un document public sur le site de l'Agence devrait également apporter une aide substantielle aux diverses parties-prenantes concernées (industriels et ONG) en leur permettant notamment :

- d'identifier les paramètres à investiguer et à fournir aux autorités pour l'évaluation des risques ;
- d'anticiper les risques potentiels lors de la conception des nano-produits ;
- d'estimer les risques potentiels liés aux usages des nano-produits déjà sur le marché ;
- de définir les moyens de prévention appropriés, afin de réduire les risques au niveau le plus bas raisonnablement possible.

3.2.2 Architecture générale de la méthode d'évaluation des risques

La structure générale de la méthode est décrite de manière synthétique ci-après dans la Figure 13. Suivant les orientations méthodologiques exprimées au chapitre 3.2.3, le déroulement de l'évaluation s'effectue en trois étapes :

- Phase 1 : phase préparatoire de l'évaluation et détermination du (ou des) scénario(s) à étudier (voir chapitre 3.3) ;
- Phase 2 : évaluation des niveaux d'exposition et de danger pour chaque séquence d'usage (voir chapitre 3.4) ;
- Phase 3 : détermination du niveau de risque pour chaque séquence d'usage (voir chapitre 3.5).

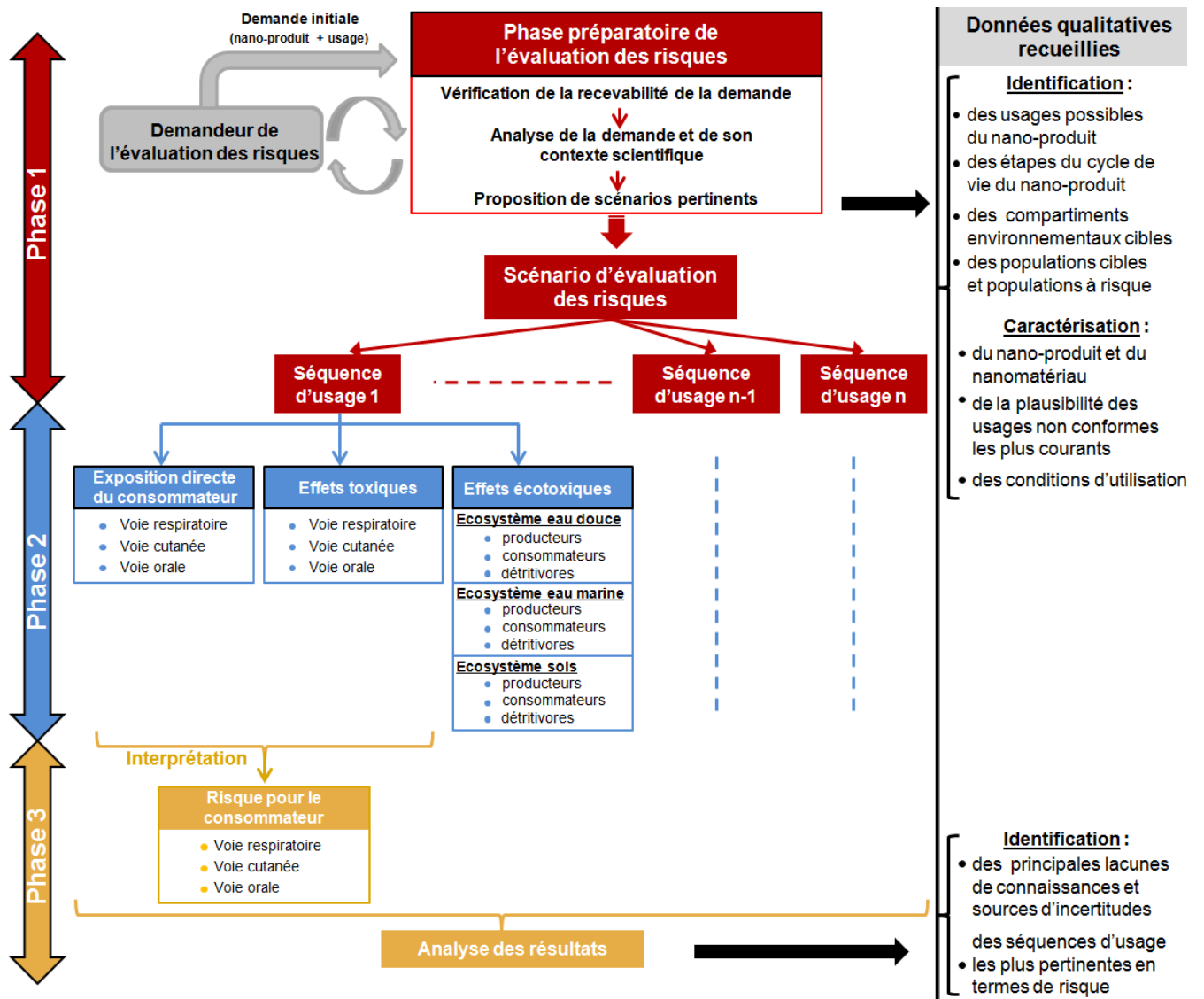


Figure 13 : schéma général du déroulement de l'évaluation des risques

3.2.3 Méthodologie d'évaluation des risques - Cadre conceptuel

3.2.3.1 Structure méthodologique

Compte tenu des très nombreuses données nécessaires à l'évaluation des risques²⁷ et des difficultés existantes pour les générer, il semble assez improbable que les lacunes de connaissances actuellement existantes soient comblées à moyen terme, ne serait-ce que pour les nanomatériaux déjà présents sur le marché.

Dans cette logique, le groupe de travail a souhaité produire une méthode d'évaluation des risques permettant de donner des niveaux de risques assortis d'appréciations de la pertinence associée à ces résultats (degrés de pertinence). Pour cet objectif et après analyse des différents outils existants identifiés (voir chapitre 2.2), l'approche semi-quantitative a été jugée comme la plus adaptée.

Considérant *NanoRiskCat* comme la méthode actuellement la plus adaptée au regard des objectifs fixés pour ces travaux, le groupe de travail a opté pour une structure méthodologique assez proche pour laquelle on considère plusieurs modules distinguant exposition par voie directe du consommateur, effets toxicologiques et effets écotoxicologiques.

L'un des intérêts de cette architecture méthodologique est de produire des données relatives à des niveaux d'exposition et de danger, données amont de l'expression d'un niveau de risque. Concernant les risques écotoxicologiques, les connaissances actuelles ont été considérées insuffisantes pour pouvoir proposer dans le cadre de ces travaux une méthode acceptable d'estimation du niveau de dispersion environnementale. En conséquence, la méthode d'évaluation proposée se restreint pour ce type de risques à la détermination d'un niveau de danger (« effets écotoxicologiques ») et ne permet donc pas d'aboutir à une appréciation des risques écotoxicologiques.

Pour chacun des modules proposés, les voies d'exposition pour l'homme et les compartiments environnementaux sont différenciés afin de pouvoir considérer leurs possibles particularités.

La méthode consiste donc à produire, dans un premier temps pour chacun de ces compartiments, un score assorti d'un degré de pertinence puis à proposer une interprétation du risque issu du croisement de ces éléments d'évaluation.

3.2.3.2 Évaluation et prise en compte des incertitudes

L'un des objectifs majeurs de la méthode d'évaluation issue de ces travaux consiste à dégager une interprétation utile des signaux faibles existants lorsque les lacunes de connaissances empêchent le déroulement d'une évaluation quantitative des risques sous sa forme classique. La solution proposée consiste à produire des appréciations pour chacun des différents éléments de l'évaluation des risques (voir sous-modules listés ci-dessus) et indiquer le degré de pertinence à accorder à ces résultats avant de traduire l'ensemble de ces informations sous une forme synthétique.

Suivant cette orientation, le mécanisme d'évaluation est construit de manière à faire reposer l'évaluation sur les données les plus spécifiques disponibles, puis, lorsque celles-ci s'avèrent indisponibles, de chercher à les substituer par d'autres données d'entrée (ou combinaisons de données), livrant une information moins fiable mais néanmoins jugée pertinente.

Les résultats de l'évaluation doivent donc être considérés au regard des mécanismes d'action prévisibles pris en compte au moment de l'évaluation. Ceci limite la portée de ces résultats mais devrait permettre d'aboutir à un résultat correct dans la majeure partie des cas.

²⁷ pour rappel, les données toxicologiques et écotoxicologiques devraient être, dans l'idéal, spécifiques à chaque nanomatériau, voire à chaque état de ce nanomatériau défini en fonction de son environnement.

Enfin, si cette méthode permet de pallier l'absence de quelques données, un niveau minimum de connaissances est néanmoins nécessaire pour le déroulement de l'évaluation des risques. Dans cette logique, un seuil maximum d'incertitude tolérable a été fixé pour chacun des éléments de risque évalués (exposition directe du consommateur, effets toxiques et effets écotoxiques). Une analyse des incertitudes relatives à l'ensemble des données est effectuée. Si trop de données cruciales viennent à manquer alors ce seuil de tolérabilité est dépassé et l'évaluation est considérée comme non réalisable.

3.2.3.3 Détermination du produit et des scénarios à étudier

L'évaluation des risques nécessite de définir le nano-produit étudié ainsi que le contexte dans lequel il est utilisé. On peut caractériser ce contexte par des scénarios d'exposition.

D'après le règlement REACH, un scénario d'exposition inclut les informations qui vont permettre d'estimer les expositions et définit de quelle manière les êtres humains et l'environnement sont exposés à une substance chimique. Il décrit en outre la manière dont une substance (telle quelle ou contenue dans une préparation ou un article) est fabriquée ou utilisée tout au long de son cycle de vie. Il décrit également la façon dont le fabricant, l'importateur ou l'utilisateur en aval maîtrise ou recommande de maîtriser l'exposition des êtres humains et de l'environnement par la mise en œuvre des conditions opérationnelles appropriées (par exemple, comment la substance est utilisée) et des mesures de gestion des risques (décrivant les précautions nécessaires pour la manipulation en toute sécurité de la substance).

La construction des scénarios est une des premières étapes de l'évaluation des risques. Le demandeur doit détailler sa requête en précisant à *minima* :

- le nano-produit à étudier ;
- l'usage visé.

En fonction de cette demande, l'évaluateur produit une analyse détaillée du contexte d'utilisation du produit (cycle de vie, usages, situations particulières, plausibilités des usages et mésusages, contexte sociétal, *etc.*) qui conduira à la construction d'un ou plusieurs scénarios d'exposition. Lors de cette étape, on veillera à porter une attention aux critères suivants :

- plausibilité de l'occurrence : éviter de considérer des situations très improbables tout en prenant en considération des préoccupations sociétales qui peuvent exister ;
- impacts potentiels : gravité des conséquences redoutées.

3.2.3.4 Délimitation du périmètre de l'évaluation

Les résultats issus de la méthode d'évaluation proposée se réfèrent à un produit contenant des nanomatériaux manufacturés pour un scénario donné. Ils concernent :

- les risques sanitaires individuels pour l'utilisateur et son entourage ;
- les dangers écotoxicologiques.

► **Des risques spécifiquement liés aux nanomatériaux**

Les risques attribuables aux autres substances classiques présentes dans le produit étant quantifiables à l'aide d'outils d'évaluation connus, le champ de l'évaluation porte uniquement sur les risques imputables aux nanomatériaux manufacturés initialement contenus dans le produit.

► **Des résultats qui se rapportent à une combinaison produit / scénario**

Les risques dépendent des spécificités du nano-produit étudié et de son utilisation. Par conséquent, les résultats de l'évaluation des risques réalisée à l'aide de cette méthode se rapportent spécifiquement à une combinaison du nano-produit et du scénario considérés.

Dans cette logique, il convient de noter :

- 1) que cette méthode s'applique à un produit bien identifié et nommé (exemple : la crème solaire de marque X) et non à un produit générique (exemple : une crème solaire quelle qu'elle soit) ;
- 2) qu'un scénario se réfère à une séquence d'usage du nano-produit et que par conséquent l'évaluation ne s'applique qu'à cette séquence d'usage. À chaque séquence d'usage identifiée correspondra une évaluation.

► **Partie du cycle de vie considérée**

Le champ du cycle de vie considéré se limite à l'usage et au vieillissement du nano-produit. La production et le traitement en fin de vie (élimination/recyclage) en sont exclus car ne faisant pas partie du champ de la saisine.

► **Une évaluation des risques individuels**

Enfin, les conséquences sur la santé et l'environnement sont considérées sous l'angle du risque individuel plutôt que sous celui des impacts qui intègre le nombre de personnes exposées. L'approche populationnelle, pertinente pour la gestion des risques, pourra être envisagée par la suite.

3.3 Phase 1 – Phase préparatoire d'analyse et de construction des scénarios à étudier

3.3.1 Contexte général – élaboration du scénario d'exposition

L'élaboration des scénarios consiste à définir de quelle manière les êtres humains et l'environnement sont exposés aux nanomatériaux issus des nano-produits. Ainsi, certains points critiques de l'évaluation nécessitant une meilleure caractérisation (situations d'exposition particulières, présence de populations sensibles, etc.) peuvent être mis en évidence, nécessitant un nouvel affinement du scénario d'exposition. En ce sens, il s'agit d'un processus itératif dont l'objet est d'arriver à des propositions de scénarios d'exposition les plus pertinentes et réalistes possibles.

3.3.2 Objectifs et déroulement de la phase préparatoire de l'évaluation

Au cours de cette phase, la demande est analysée et les données nécessaires à la caractérisation du nano-produit et à la définition des scénarios sont rassemblées.

Afin de déterminer au mieux le scénario ou la série de scénarios pour chacun desquels une évaluation de risques devra être effectuée, il est proposé de faire précéder l'étape d'évaluation des risques par une phase d'analyse et de réflexion à réaliser en forte interaction avec le demandeur. Cette phase préparatoire s'effectue en trois étapes successives (voir Figure 14).

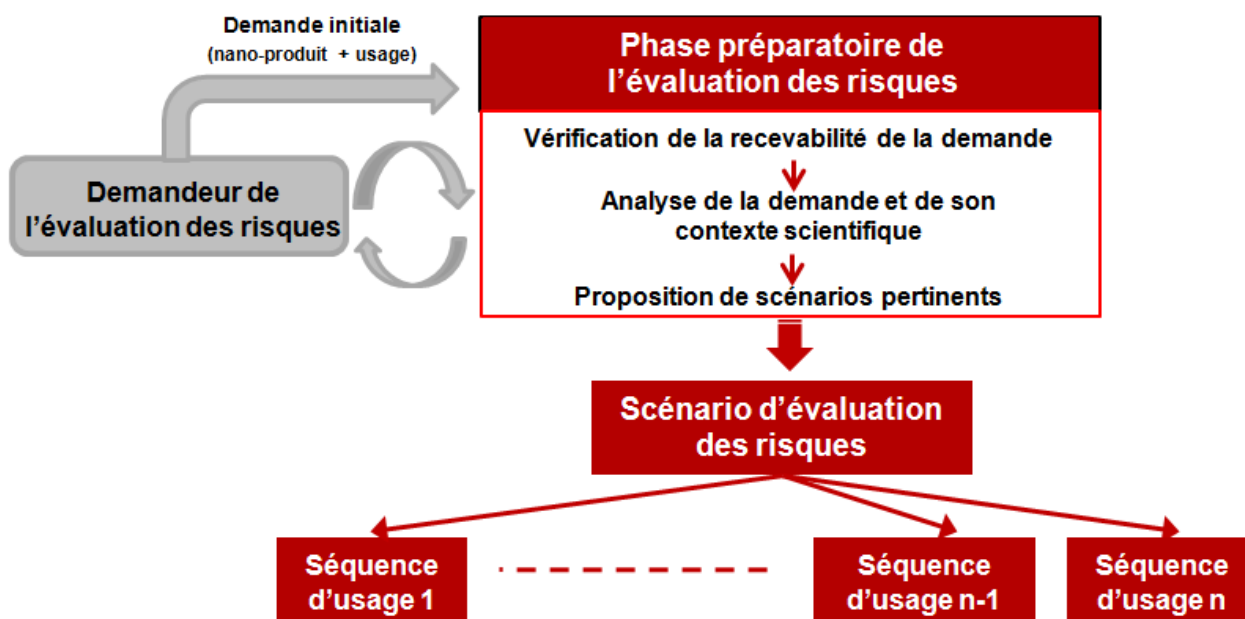


Figure 14 : description de la phase d'analyse et de construction des scénarios

► *Faire préciser la demande*

Cette première étape consiste à vérifier la recevabilité de la demande formulée. Celle-ci est examinée en vérifiant notamment qu'elle concerne bien :

- un nano-produit précis ;
- un usage et éventuellement l'étape de vie du nano-produit concernée.

De manière complémentaire, l'expression du choix de gestion motivant cette demande pourra être précisé, car il peut orienter le choix des scénarios.

Si l'un de ces critères n'est pas vérifié, le demandeur est sollicité afin de repréciser sa demande.

► **Analyse complète de la demande et de son contexte scientifique**

Une fois la demande précisée, une analyse détaillée de celle-ci (étape de vie du produit, usages, situations particulières, plausibilités des usages et mésusages, contexte sociétal, *etc.*) est réalisée. Cette analyse répond à plusieurs objectifs :

- 1) dégager des informations complémentaires à l'évaluation des risques utiles au gestionnaire du risque (tonnage de produit concerné, nombre d'individus concernés par exemple) ;
- 2) identifier les conditions d'usages et leurs possibles variations (nature, niveaux, cibles, *etc.*), les situations présentant un intérêt particulier (utilisations engendrant un changement d'état du produit ou une exposition particulièrement intense pouvant modifier les risques en regard, ou population plus à risque ou exposition concernant la majeure partie de la population *etc.*) ;
- 3) recueillir sous une forme synthétique les données nécessaires à ces évaluations des risques ;
- 4) enfin, plus indirectement, contribuer à identifier les lacunes de connaissances à combler.

Dans le but de guider cette étape, un outil support sous forme de grille d'analyse et de collecte d'informations est présenté au chapitre 3.3.3.

► **Détermination du ou des scénarios à étudier**

En s'appuyant sur l'analyse précédente, le ou les scénarios à étudier sont déterminés de manière à prendre en compte les critères spécifiés précédemment (*cf.* §3.2.3.3). Ces scénarios sont ensuite déclinés en différentes séquences d'usage représentatives des étapes clés du cycle de vie du produit. Plusieurs types de séquences d'usage du nano-produit sont distingués :

- activités préparatoires ;
- phases d'utilisation ;
- phases de post-application ou post-utilisation ;
- phases d'élimination par l'utilisateur, nettoyage.

Dans l'objectif de produire des résultats d'évaluation pertinents et représentatif du réel, cette étape doit être réalisée au regard non seulement des usages prévus du produit étudié mais également des usages détournés dont la probabilité d'occurrence n'est pas négligeable.

L'enjeu de la prise en compte de scénarios critiques ou dégradés n'est pas de faire preuve d'imagination pour inventer un scénario d'exposition exceptionnel ou très improbable, mais d'identifier une ou des situations pouvant survenir avec une fréquence non négligeable bien que non prévue dans les conditions d'usage habituelles.

En complément de ces considérations, il est également recommandé de porter attention aux perceptions sociales possiblement existantes pouvant amener à identifier d'autres scénarios pertinents au point de vue sociétal.

3.3.3 Outil d'analyse et de construction des scénarios

Afin de faciliter la prise en compte des différents éléments, une grille de revue de l'information utile à la proposition de scénarios liés aux nano-produits a été élaborée. Cette grille doit aider à collecter :

- des données industrielles et commerciales sur le nano-produit (usages, tonnage, composition, *etc.*) ;
- les données scientifiques disponibles (caractéristiques physicochimiques du nanomatériau, modalités d'exposition compte tenu des usages identifiés, *etc.*) ;

Elle doit ainsi aider à choisir et à construire les scénarios. Elle ne doit par contre en aucun cas alourdir, compliquer ou empêcher la réalisation de la démarche. La réponse à toutes les questions posées n'est pas un préalable indispensable à la réalisation des scénarios, mais l'identification de

manques d'information pourra aider à orienter la recherche ou à cibler la réactualisation de la démarche au sujet d'un nano-produit.

Les travaux existants (REACH, CONSEXP, ECETOC-TRA, *etc.*) peuvent contenir certaines informations pouvant servir à l'estimation des expositions aux nano-produits. Il peut être intéressant d'utiliser ces travaux existants, dans la mesure du possible, afin de :

- faciliter les comparaisons entre différents nano-produits ;
- faciliter l'apport d'information de la part des producteurs et distributeurs (REACH) afin d'assurer la compréhension et la transparence sur les processus proposés ;
- identifier les besoins d'informations spécifiques aux nanomatériaux.

Cet outil support d'analyse, décrit en détail en Annexe 4, se présente sous la forme d'un tableur, invitant l'utilisateur à s'interroger successivement sur divers points d'intérêt *via* une liste de questions prédéfinies, puis à renseigner la ou les données correspondantes disponibles. Des informations ou conseils relatifs à l'utilité de ces données ainsi renseignées (ou du constat de leur absence) pour l'évaluation des risques sont indiquées afin de guider l'utilisateur dans sa réflexion pour la construction de scénarios.

Dans une première page, ces questions sont réparties en plusieurs catégories :

- questions d'ordre général concernant le produit (dénomination commerciale du produit, quantités de nanomatériaux dans le produit, *etc.*) ;
- identification des usages du produit (usages recommandés pour lequel le produit est destiné et usages détournés plausibles) ;
- détermination des étapes du cycle de vie du produit. Pour cela, l'utilisateur est incité à déterminer les différentes séquences d'usages du produit suivant les différentes phases d'usages considérés :
 - activités préparatoires ;
 - phases d'utilisation ;
 - phases de post-application ou post-utilisation ;
 - phases d'élimination, nettoyage ;
- justification de l'utilisation du produit (intérêt de l'intégration d'un nanomatériau dans le produit).

Une fois toutes les séquences d'usages déterminées, des questions plus spécifiques aux séquences d'usages sont à renseigner pour chacune des séquences d'usage jugée pertinente pour l'évaluation des risques. Les catégories de questions sont les suivantes :

- prise en compte des transformations au cours de la séquence d'usage (contraintes, modifications attendues, *etc.*) ;
- modalités d'exposition au produit (usage unique / répété, durée et fréquences d'utilisation, *etc.*) ;
- populations cibles / compartiments environnementaux cibles (atteintes des compartiments environnementaux, identification des populations cibles, *etc.*).

3.4 Phase 2 - Évaluation des niveaux d'exposition et de danger pour une séquence d'usage

3.4.1 Description

Cette deuxième phase de la méthode, schématiquement représentée dans la Figure 15, consiste à évaluer les niveaux d'exposition, de danger pour l'Homme et de danger pour l'environnement pour chacune des séquences d'usage précédemment identifiées (cf. §3.3). Pour chacun des modules évalués, les voies d'exposition pour l'Homme et les compartiments environnementaux sont différenciés afin de pouvoir considérer leurs possibles particularités.

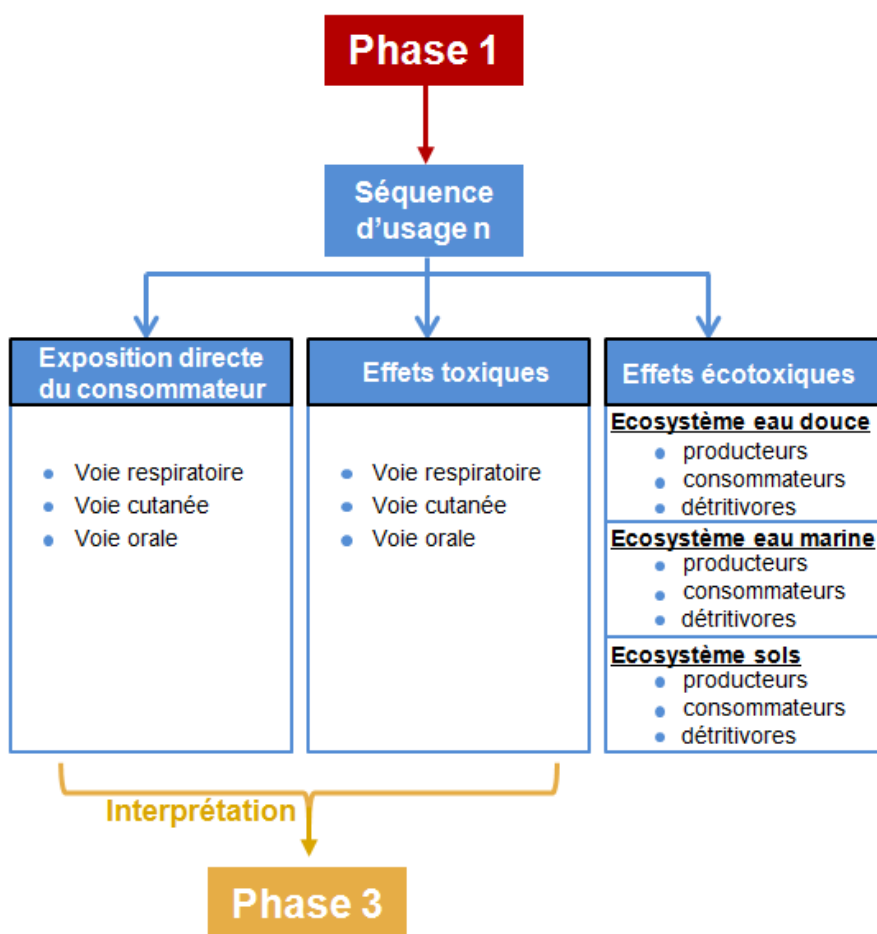


Figure 15 : description de la phase d'évaluation des niveaux d'exposition et de danger pour une séquence d'usage

La démarche générale de détermination d'un niveau d'exposition ou de danger pour chaque voie d'exposition étudiée ou écosystème considéré est la suivante :

► **Calcul du score et du poids d'incertitude**

En suivant le déroulé de l'évaluation correspondant (cf. §3.4.2 pour l'exposition, §3.4.3 pour les effets toxiques et §3.4.4 pour les effets écotoxiques), l'évaluateur répond à chacune des questions posées et assigne à chacune de ses réponses un score et un poids d'incertitude qualifiant la confiance associée à ce score.

Le score total (**S**) et son poids d'incertitude (**P(S)**) sont ensuite calculés.

► **Détermination du degré de pertinence de l'évaluation et de l'intervalle de confiance sur le score**

L'intervalle des poids d'incertitude est arbitrairement divisé en trois classes de même largeur définissant ainsi les trois classes d'incertitudes possibles. Comme l'indique le Tableau 5, à chacune de ces trois classes sont associés :

- un intervalle de confiance (ΔS) sur le score (S) auquel se rapporte le poids d'incertitude ;
- un degré de pertinence qualifiant la pertinence accordée à ce score.

Tableau 5 : degré de pertinence du score

Classes d'incertitude	Classe 1	Classe 2	Classe 3
Intervalle de confiance sur le score S	ΔS_1	ΔS_2	ΔS_3
Degré de pertinence	Fiable	Moyennement fiable	Peu fiable
Signification en matière de pertinence du score	L'estimation du score obtenu (et donc du niveau d'exposition ou de danger) est jugée pertinente	L'ordre de grandeur du score obtenu est jugé pertinent Des données plus fiables sont à rechercher pour une amélioration	Le score obtenu est jugé non pertinent Des données plus fiables sont à rechercher pour diminuer le niveau d'incertitude

► **Détermination du niveau d'exposition ou de danger**

L'intervalle des scores est arbitrairement divisé en quatre classes de même largeur définissant ainsi les quatre niveaux d'exposition ou de danger possibles :

- faible ;
- modéré ;
- important ;
- très important.

Le niveau d'exposition ou de danger est obtenu par simple report du score (S) et de son intervalle de confiance (ΔS) sur une échelle divisée en quatre niveaux, comme présenté en Figure 16.

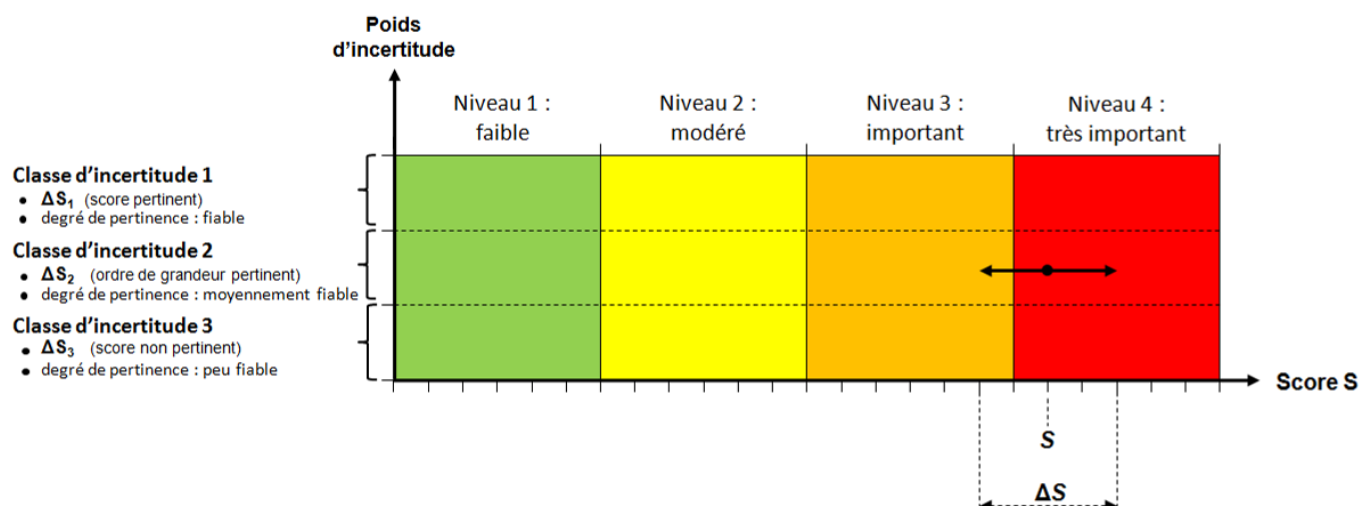


Figure 16 : détermination d'un niveau d'exposition ou de danger en fonction de son score S et du poids d'incertitude associé P(S)

Les poids d'incertitude, via leur traduction en intervalle de confiance, pondèrent les scores d'exposition ou de danger auxquels ils se rapportent et, selon l'importance de cette pondération,

plusieurs niveaux peuvent être couverts. Lorsque plus de deux niveaux sont couverts, on considère que l'évaluation n'est pas réalisable en l'état actuel des connaissances.

3.4.2 Évaluation de l'exposition directe du consommateur

Ce chapitre constitue une description fonctionnelle de la méthode d'évaluation du niveau d'exposition développée dans le cadre de ces travaux. L'explication détaillée de son utilisation, la description du modèle sur lequel repose cette méthode, la démarche conceptuelle, les divers éléments explicatifs et hypothèses posées sont détaillés en Annexe 5.

3.4.2.1 Démarche générale d'évaluation du niveau d'exposition

Sur la base de la formulation générale du « terme source » pour une personne exposée, une modélisation fonctionnelle (Sicard, Vendel *et al.* 2012) de l'exposition directe, **Ex**, des consommateurs aux nanomatériaux issus de nano-produits est proposée dans la Figure 17 à l'aide des paramètres suivants :

- caractéristiques du potentiel de nanomatériaux libérables (**N**) ;
- caractéristiques du potentiel d'émission (**E**) ;
- caractéristiques du potentiel de transfert et de dépôt (**T**) ;
- caractéristiques du contexte de l'usage du nano-produit (**C**).

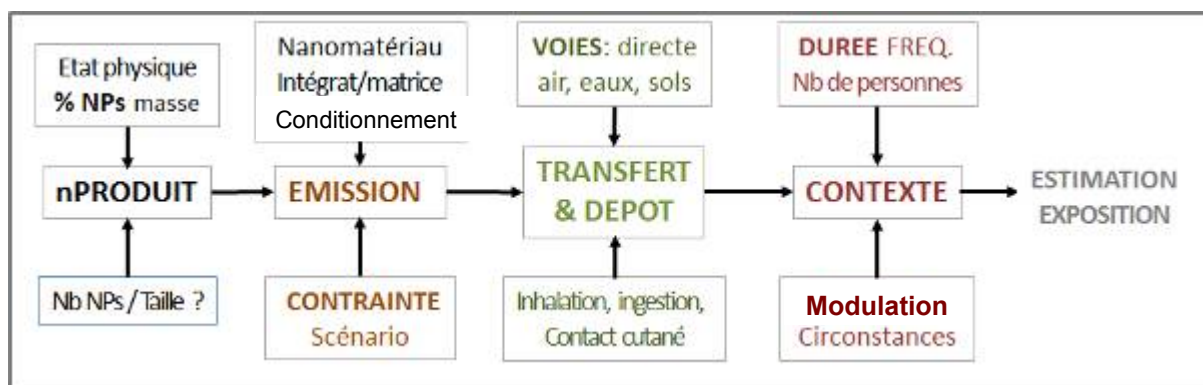


Figure 17 : modélisation fonctionnelle de l'exposition aux nanomatériaux

L'estimation d'un niveau d'exposition consiste à réaliser les étapes successives suivantes pour chaque voie d'exposition :

- 1) assigner un score pour chaque paramètre du modèle ainsi qu'un poids d'incertitude qualifiant la confiance associée à ce score ;
- 2) calculer le score d'exposition résultant, **Es**, (en fonction de ces scores) et l'incertitude sur ce score, **ΔEs**, (en fonction des poids d'incertitude) ;
- 3) déterminer le ou les niveaux d'exposition en fonction du score d'exposition **Es** et de son incertitude **ΔEs**. Le degré de pertinence de ce résultat est déterminé à partir de **ΔEs**.

3.4.2.2 Estimation du score pour chaque paramètre

► Score du potentiel de nanomatériaux (**Nm**)

Le potentiel de nanomatériaux représente la quantité de nanomatériaux qui pourraient se libérer de la matrice du produit (terme source). Le score (**Nm**) associé à ce potentiel est compris dans un intervalle entre 0 et 8. Afin de faciliter l'attribution du score **Nm**, des seuils discriminants en fonction de trois types de matrices (solide, gel ou liquide, et aérosol) sont proposés à titre indicatif en annexe dans le Tableau 28.

► **Score du potentiel d'émission (E_m)**

Le potentiel d'émission traduit la probabilité pour un nanomatériau de quitter la matrice du produit étudié. Cette probabilité est fonction de deux éléments antagonistes (libération / confinement) :

- l'usage du nano-produit, qui peut favoriser plus ou moins la libération du nanomatériau : utilisation normale, usure, abrasion, intempéries, vieillissement, etc. ;
- les caractéristiques du nano-produit : son état physique, la nature de la liaison avec la matrice, le conditionnement du nanomatériau dans le produit.

Le score du potentiel d'émission E_m est compris entre -4 (émissivité la plus faible) et 0 (émissivité la plus forte).

► **Score du potentiel de transfert et de dépôt (Tr)**

Le potentiel de transfert et de dépôt traduit la probabilité pour un nanomatériau d'atteindre et d'interagir avec l'homme pour chacune des différentes voies d'exposition considérées.

Lorsqu'un nanomatériau est émis, son transfert / dépôt vers l'Homme (Figure 18) peut être :

- immédiat dans le cas d'une ingestion ou d'un dépôt cutané ;
- supporté par différents vecteurs comme l'air, l'eau ou les sols pour les trois voies d'exposition : l'inhalation, l'ingestion ou le dépôt cutané.

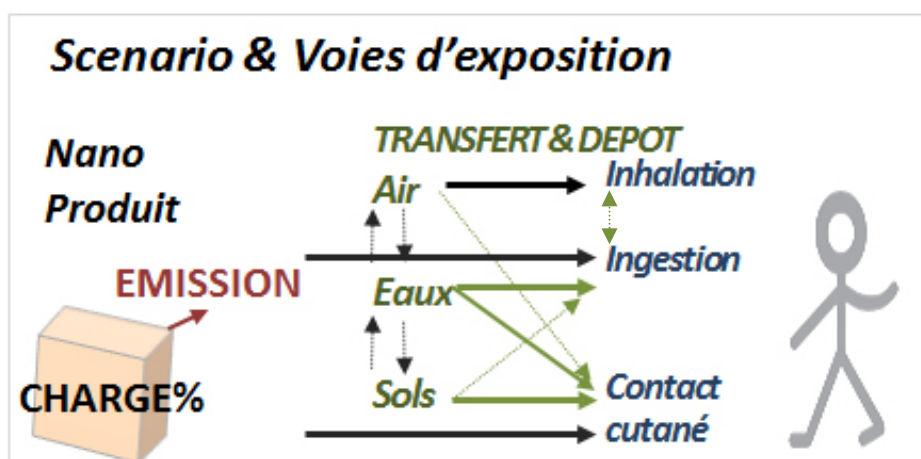


Figure 18 : voies de transfert et d'exposition

Spécifiquement pour chacune des trois voies d'exposition (inhalation, ingestion et contact cutané), un score de transfert et de dépôt Tr est déterminé. Celui-ci est compris entre -4 (transfert / dépôt très faible) et 0 (transfert / dépôt le plus fort).

► **Score du contexte de l'usage du nano-produit (Co)**

Le contexte d'utilisation est défini par les scénarios envisagés. Il intègre différentes notions comme la durée cumulée d'exposition²⁸, ainsi que les circonstances d'usage, notamment la mise en place de moyens d'atténuation du risque (par exemple : mise en place de confinement) ou au contraire de conditions aggravantes d'utilisation (par exemple : absence de protections particulières).

Pour chacune des trois voies d'exposition (inhalation, ingestion et contact cutané), un score de contexte Co est déterminé. Afin de faciliter l'attribution de ce score Co , des scores intermédiaires

²⁸ Seule l'exposition individuelle est analysée dans ce chapitre, le nombre de personnes potentiellement exposées devra être pris en compte dans une étape ultérieure d'évaluation de l'impact sanitaire destinée à définir une gestion des risques adaptée.

Co1 et **Co2**, respectivement relatifs au facteur temps (durée cumulée d'exposition) et aux circonstances particulières du scénario (moyens d'atténuation de l'exposition mis en place) sont proposés dans le Tableau 6. Le score **Co** s'obtient alors par la simple addition de **Co1** et **Co2**.

Il est compris entre -4 (atténuation forte de l'exposition et durée d'exposition faible) et 4 (absence d'atténuation, ou facteurs aggravants, et durée d'exposition importante).

Tableau 6 : attribution des scores de durée d'exposition (Co1) et de conditions d'usages (Co2)

Durée d'exposition	Faible		Moyen			Important	
<i>Co1</i>	-3	-2	-1	0	1	2	3
Conditions particulières	Atténuation forte		Atténuation faible			Pas d'atténuation	
<i>Co2</i>	-1		0			1	

3.4.2.3 Estimation du poids d'incertitude pour chaque paramètre

L'incertitude sur la valeur d'un facteur (source, émission, transfert ou contexte) est déclinée sur trois niveaux (faible, moyen et fort) auxquels on affecte un poids d'incertitude comme indiqué dans le Tableau 7. De plus, par convention, l'estimation de l'exposition directe est impossible en cas d'absence de données sur l'un des facteurs.

Tableau 7 : niveau d'incertitude par paramètre

Niveau d'incertitude	Poids d'incertitude	Justification
faible	0	Données bibliographiques consolidées Valeurs expérimentales reconnues
moyen	1	Données bibliographiques contradictoires Valeurs expérimentales douteuses
fort	2	Données bibliographiques sur un produit similaire, sur des scénarios proches Valeurs expérimentales sur un produit similaire, sur des scénarios proches Données sur un produit éloigné

Ainsi, chaque facteur est assorti d'une incertitude exprimée par un poids compris dans une gamme allant de 0 à 2.

3.4.2.4 Détermination du niveau d'exposition et du degré de pertinence

► **Calcul du score de l'exposition directe**

Le score d'exposition **Es** pour une voie d'exposition s'obtient par simple addition des scores **Nm**, **Em**, **Tr** et **Co** déterminés au préalable pour cette voie d'exposition :

$$Es = Nm + Em + Tr + Co \quad (5)$$

Suivant les intervalles de scores définis pour chaque paramètre, l'intervalle du score d'exposition **Es** est compris entre -12 et 12.

► **Calcul du poids d'incertitude de l'exposition directe**

Le poids d'incertitude **P(Ex)** associé à l'exposition directe est déterminé par la relation (6). Il est compris dans un domaine allant de 0 à 12 et est déterminé par la relation suivante :

$$P(Ex) = 2 P(N) + P(E) + P(T) + 2 P(C) \tag{6}$$

► **Détermination du niveau d'exposition et du degré de pertinence**

Les bornes des niveaux d'exposition et des degrés de pertinence sont respectivement définies dans le Tableau 8 et le Tableau 9.

Tableau 8 : détermination du niveau d'exposition en fonction du score d'exposition

Score d'exposition <i>Es</i>	$-12 \leq Es \leq -6$	$-6 < Es \leq 0$	$0 < Es \leq +6$	$+6 < Es \leq +12$
Niveau d'exposition	Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important

Tableau 9 : détermination du degré de pertinence et de l'incertitude sur le score d'exposition en fonction du poids d'incertitude

Poids d'incertitudes <i>P(Ex)</i>	$0 \leq P(Ex) \leq 4$	$4 < P(Ex) \leq 8$	$8 < P(Ex) \leq 12$
ΔEs	± 1	± 2	± 3
Degré de pertinence	Fiable	Moyennement fiable	Peu fiable
Signification en matière de pertinence du score	L'estimation du score obtenu (et donc du niveau d'exposition) est jugée pertinente	L'ordre de grandeur du score obtenu est jugé pertinent Des données plus fiables sont à rechercher pour une amélioration	Le score obtenu est jugé non pertinent Des données plus fiables sont à rechercher pour diminuer le niveau d'incertitude

► **Synthèse des résultats de l'évaluation**

Les résultats de l'évaluation sont reportés de manière à faire figurer les niveaux d'exposition estimés pour chaque voie d'exposition et les degrés de pertinence associés à ces estimations comme proposé dans la Figure 19.

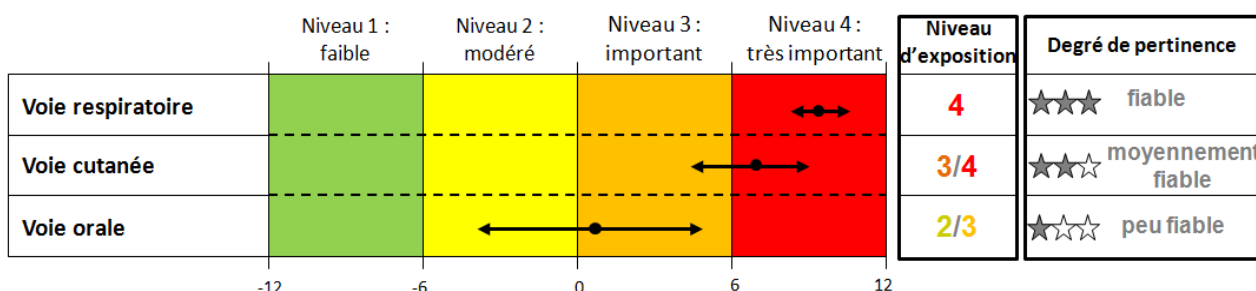


Figure 19 : exemple de représentation schématique des résultats d'évaluation des niveaux d'exposition et des degrés de pertinence pour une séquence d'usage

3.4.3 Evaluation des effets toxiques

Ce chapitre constitue une description fonctionnelle de la méthode d'évaluation du niveau de danger pour l'Homme développée dans le cadre de ces travaux. L'explication détaillée de son

utilisation, la description du modèle sur lequel repose cette méthode, la démarche conceptuelle, les divers éléments explicatifs et hypothèses posées sont détaillés en Annexe 6.

3.4.3.1 Démarche générale d'évaluation du niveau de danger pour l'Homme

Au préalable de l'évaluation des effets toxiques, l'évaluateur est invité à s'interroger sur deux questions préliminaires :

- toxicité de la matrice du produit : la toxicité de la matrice du produit mérite-t-elle d'être évaluée avant de commencer une évaluation spécifique de sa composante nanométrique ?
- matériaux parents ou analogues potentiels : peut-on déterminer un matériau parent ou analogue non nanométrique ? Des données obtenues pour un nanomatériau proche pourront-elles être extrapolées pour le nanomatériau manufacturé étudié dans le cadre de cette évaluation, de manière justifiée et avec une faible incertitude ?

L'évaluation de la toxicité du nanomatériau doit faire l'objet d'une revue de la littérature scientifique la plus exhaustive possible. Ce recueil doit prendre en compte aussi bien les études réalisées sur cultures de cellules (études *in vitro*) que celles menées chez l'animal (études *in vivo*) et chez l'homme. Cette revue de la littérature doit être complétée au niveau des propriétés toxiques non connues du nanomatériau, par une recherche portant sur la toxicité du matériau parent ou de matériaux analogues identifiés.

Pour chacune des trois voies d'exposition étudiée (respiratoire, cutanée et orale) ; l'estimation d'un niveau de danger consiste à réaliser les étapes successives suivantes :

- 1) vérifier si des effets irréversibles graves sont connus pour le nanomatériau étudié ou son matériau parent. Le cas échéant, le niveau de danger est maximal avec une incertitude nulle. Dans le cas contraire, l'évaluation continue ;
- 2) assigner un score à chaque étape du logigramme (voir Figure 20) ainsi qu'un poids d'incertitude qualifiant la confiance associée à ce score. Lorsque les données *in vivo* ne sont pas concluantes, les effets *in vitro* ainsi que les propriétés physico-chimiques ayant un impact toxicologique sont recherchées ;
- 3) calculer à l'aide de ces résultats :
 - a. le score de danger pour les effets locaux, D_l , en fonction de ces scores) et l'incertitude sur ce score, ΔD_l , (en fonction des poids d'incertitude) ;
 - b. le score de danger pour les effets systémiques, D_s , en fonction de ces scores) et l'incertitude sur ce score, ΔD_s , (en fonction des poids d'incertitude) ;
- 4) déterminer les niveaux de danger et degrés de pertinence pour chacun de ces deux scores de danger et de leurs incertitudes associées ;
- 5) assigner le résultat le plus défavorable (niveau de danger et degré de pertinence) parmi les deux à la voie d'exposition étudiée.

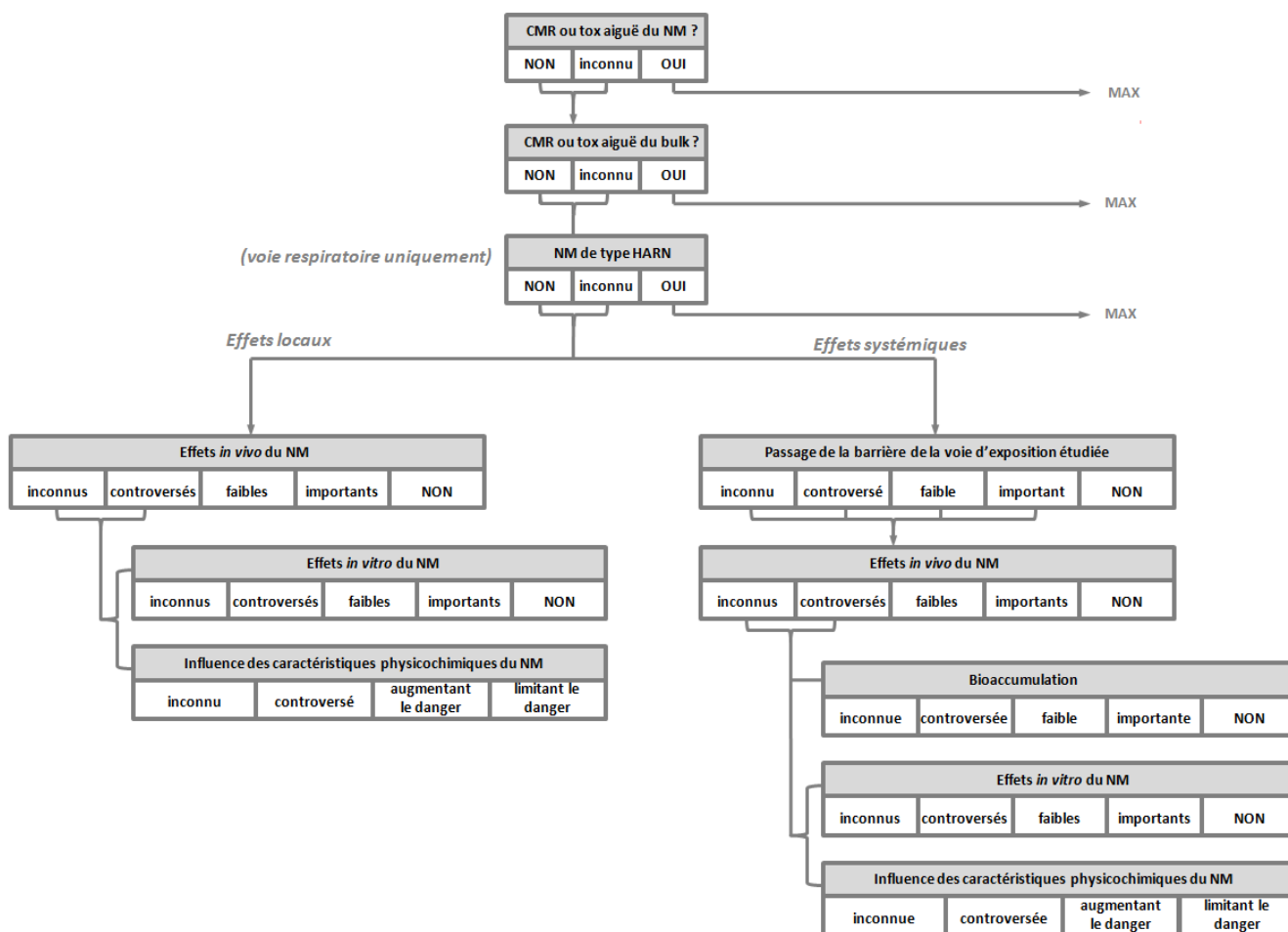


Figure 20 : schéma général d'évaluation du niveau de danger pour une voie d'exposition

3.4.3.2 Détermination du score de danger et du poids d'incertitude pour une voie d'exposition

Le déroulement de l'évaluation du niveau de danger pour une voie d'exposition est schématisé dans la Figure 20. Dans la pratique, l'évaluateur suit pour chacune des voies d'exposition le parcours de questions présenté et détermine à chaque étape toxicologique (exemple : effets locaux *in vivo*), la réponse à apporter parmi celles prédéfinies (effets faibles / effets importants / effets controversés / effets inconnus / ou absence d'effets observés).

Pour cela, l'évaluateur doit tout d'abord rechercher les données disponibles pour chacun des effets considérés pour l'étape (listés dans l'Annexe 7) et les analyser. L'effet entraînant la réponse la plus défavorable en termes de risques est retenu pour répondre à la question posée.

Des règles permettant de guider les réponses à apporter en fonction de l'analyse de la littérature (considération de leur qualité et de leur pertinence) n'ont pas été fixées au cours de ces travaux. Celles-ci pourront faire l'objet d'un travail ultérieur.

À chacune des réponses prédéfinies est associée un score de danger et un poids d'incertitude prédéfinis. L'addition de ces résultats chiffrés permet alors d'établir en fonction des réponses apportées par l'évaluateur les scores de danger liés aux effets locaux et systémiques (nommés respectivement D_l et D_s) ainsi que les poids d'incertitude qui leur sont associés (nommés respectivement $P(D_l)$ et $P(D_s)$).

Il est à noter que, lorsque certaines données spécifiques au nanomatériau manufacturé étudié ne sont pas disponibles, des informations non spécifiques mais cependant jugées pertinentes peuvent

être utilisées pour les remplacer. Néanmoins, l'utilisation de telles données doit être dûment justifiée (condition nécessaire) et entraîne une incrémentation de +1 du poids d'incertitude.

Au final, les scores et poids d'incertitude sont compris dans un intervalle de notes comprises entre 0 et 6. L'évaluation pouvant dans certains cas aboutir à des notes supérieures à 6, celles-ci sont écrêtées à la valeur maximale de 6.

► Effets irréversibles très graves connus

Lorsqu'au moins un effet irréversible très grave est connu pour le nanomatériau (répondant aux critères de classifications du règlement CLP, par exemple pour la toxicité aiguë/chronique catégorie 1, CMR 1A et 1B, etc.), l'évaluation s'arrête à cette étape et le score de danger attribué est le score maximal. L'incertitude étant jugée négligeable, le poids d'incertitude a une valeur nulle. On suppose de manière générale qu'en l'absence de données spécifiques au nanomatériau que son niveau de toxicité est au moins aussi élevé que celui de son matériau parent. Par conséquent, si ce dernier est classé CMR, alors le score de danger est maximal.

Dans le cas contraire (absence de toxicité irréversible très grave connue pour tous ces effets pour le nanomatériau et le matériau similaire), l'évaluation se poursuit par l'étude des effets locaux et systémiques en rapport avec la voie d'exposition considérée.

De manière spécifique à la voie respiratoire, le danger est considéré maximum dès lors que le nanomatériau s'apparente à une fibre à facteur de forme élevé²⁹ (HARN : high aspect ratio nanoparticle) et biopersistante pour lesquelles des niveaux de danger élevés (paradigme de l'amiante) sont attendus (Tran, Hankin *et al.* 2008).

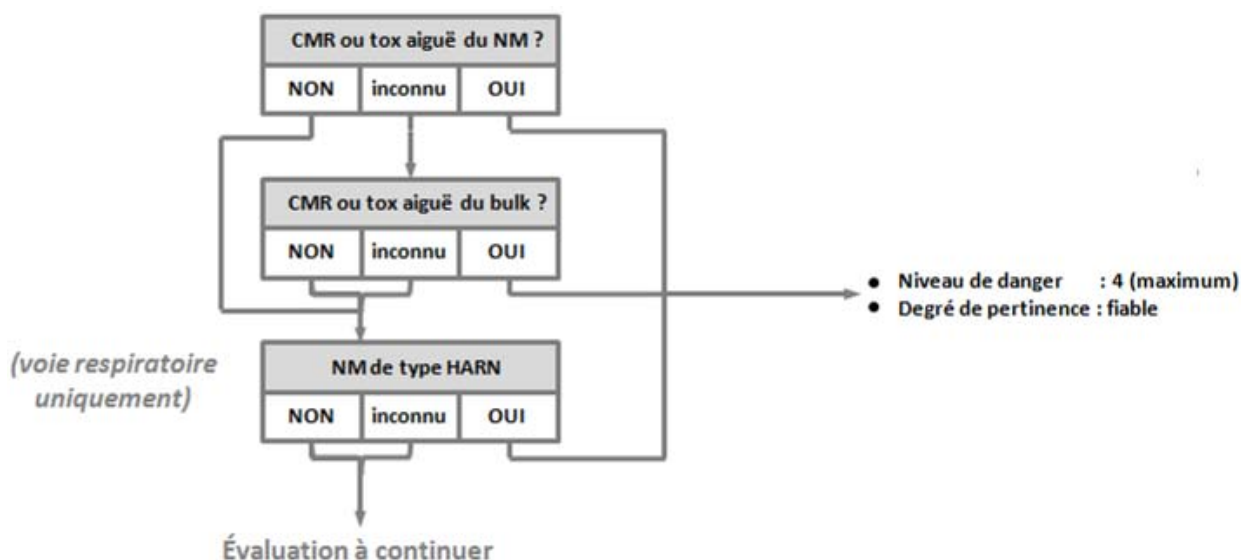


Figure 21 : détail du schéma général d'évaluation du danger (effets irréversibles connus)

► Détermination du score de danger D_i et du poids d'incertitude $P(D_i)$ pour les effets locaux

Les données *in vivo* sont considérées comme les plus importantes à obtenir et les mieux adaptées permettant de renseigner un score de danger avec une faible incertitude. Les effets sont donc tout d'abord recherchés *in vivo*. Afin d'aider l'évaluateur, une liste d'effets est présentée dans l'Annexe 8 de ce document. Si ces données *in vivo* ne permettent pas de conclure clairement à l'existence d'un effet ou à l'absence d'effets connus, les données *in vitro* et les paramètres physico-chimiques

²⁹ Nanofils et nanobatonnets dont le rapport longueur diamètre est supérieur à 10

pertinents pour les effets toxicologiques sont alors considérés à leur tour. Il est toutefois important de noter que l'utilisation de telles données alternatives entraîne une augmentation du poids d'incertitude et donc une plus grande incertitude sur le score final.

Les scores et poids d'incertitude associés à chacune des réponses prédéfinies pour cette étape sont disponibles dans la Figure 22. Ceux-ci sont respectivement additionnés pour déterminer le score de danger pour les effets locaux D_l et le poids d'incertitude $P(D_l)$ qui lui est associé.

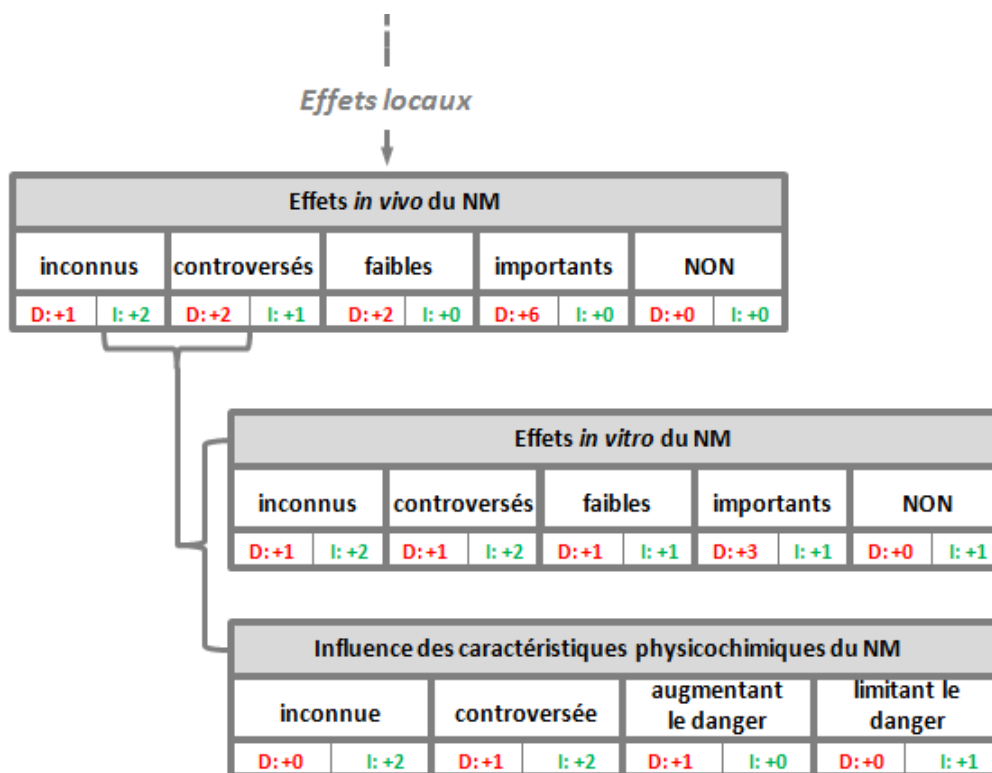


Figure 22 : détail du schéma général d'évaluation du danger (effets locaux)

► **Détermination du score de danger D_s et du poids d'incertitude $P(D_s)$ pour les effets systémiques**

Les effets systémiques du nanomatériau avec l'organisme sont estimés par combinaison de trois paramètres que sont :

- **le passage de la barrière de la voie d'exposition considérée** : si la littérature prouve sans ambiguïté que le nanomatériau ne passe pas la barrière, l'effet à distance est considéré comme nul. L'évaluation du danger se limite alors au score des effets locaux déterminé précédemment.
Dans les autres cas, c'est-à-dire si le nanomatériau est capable de passer la barrière biologique de la voie d'exposition concernée ou s'il ne peut être prouvé de manière concluante qu'il ne passe pas la membrane, les effets systémiques sont déterminés en s'intéressant à la toxicité organospécifique et à la bioaccumulation potentielles.
- **la toxicité organospécifique** : l'étude de la toxicité organospécifique suit la démarche proposée pour la recherche des effets locaux : si les données *in vivo* ne permettent pas de conclure clairement à l'existence d'un effet ou à l'absence d'effets, les données *in vitro* et les paramètres physico-chimiques pertinents pour les effets toxicologiques sont considérés à leur tour.

- la bioaccumulation** : ce paramètre (**B**) n'est étudié que lorsque l'évaluation nécessite de considérer les données *in vitro* et physicochimiques afin de pondérer le score de toxicité organospécifique obtenu. Ce paramètre n'est pas associé à un poids d'incertitude. Ce choix a été entrepris afin de ne pas compliquer à l'extrême le calcul du poids d'incertitude final.

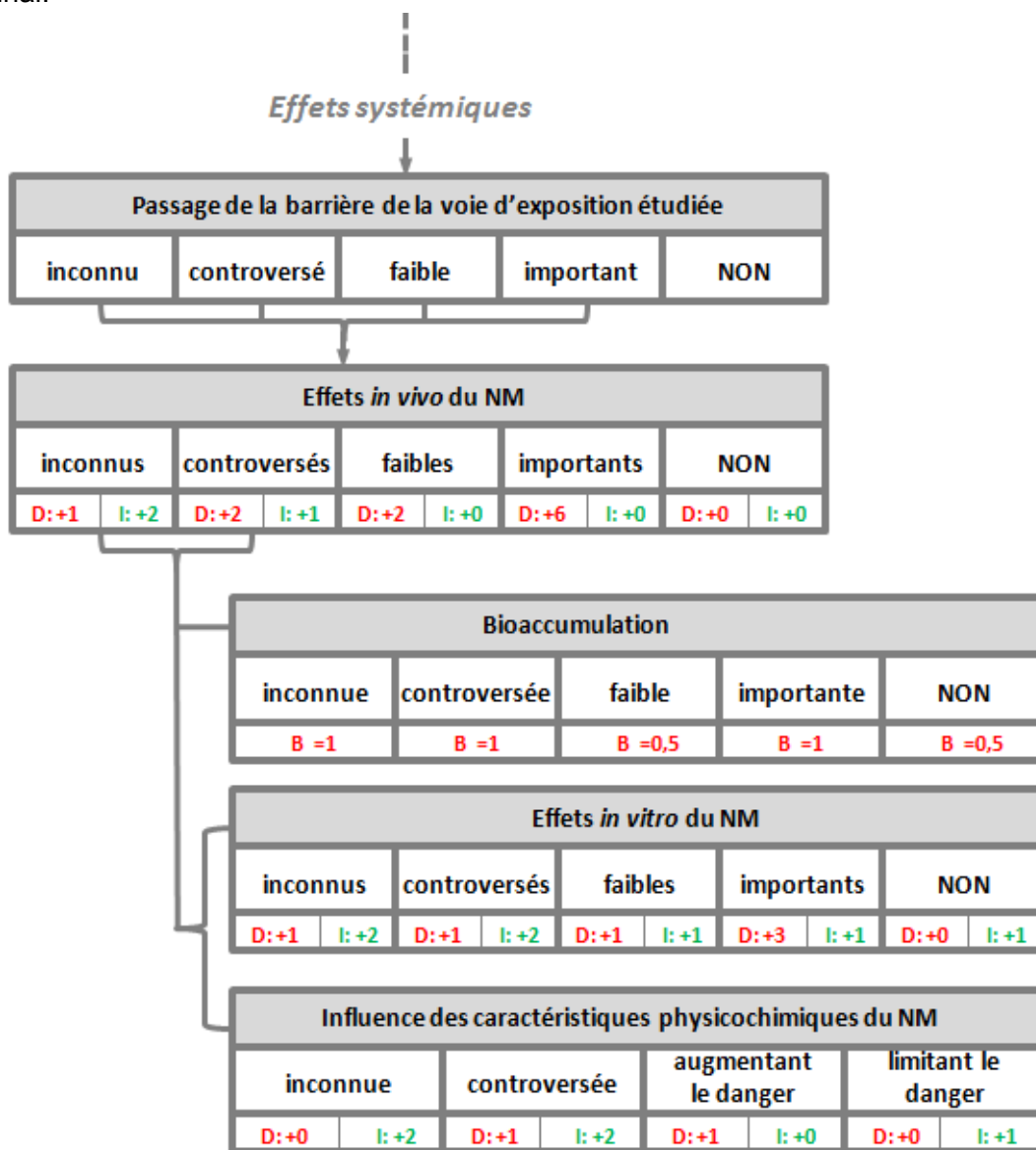


Figure 23 : détail du schéma général d'évaluation du danger (effets systémiques)

Les scores et poids d'incertitude associés à chacune des réponses prédéfinies dans le modèle sont disponibles dans la Figure 23. Les scores de danger sont additionnés et le résultat est multiplié par le facteur de bioaccumulation **B** (**B** = 0,5 ou 1) afin de déterminer le score de danger pour les effets systémiques **D_s**. Les différents poids d'incertitude sont simplement additionnés pour déterminer le poids d'incertitude **P(D_s)** associé au score d'effets systémiques.

3.4.3.3 Détermination du niveau de danger et du degré de pertinence

L'intervalle des scores de danger pour les effets locaux et systémiques (**D_l** et **D_s**) et leurs poids d'incertitude respectifs (**P(D_l)** et **P(D_s)**) est compris entre 0 et 6.

Les bornes des niveaux d'exposition et des degrés de pertinence sont respectivement définies dans le Tableau 10 et le Tableau 11.

Tableau 10 : détermination du niveau de danger en fonction du score de danger

Score de danger D_l ou D_s	$0 \leq D \leq 1,5$	$1,5 < D \leq 3$	$3 < D \leq 4,5$	$4,5 < D \leq 6$
Niveau de danger	Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important

Tableau 11 : détermination du degré de pertinence et de l'incertitude sur le score de danger en fonction du poids d'incertitude

Poids d'incertitudes $P(D_l)$ ou $P(D_s)$	$0 \leq P(D) \leq 2$	$2 < P(D) \leq 4$	$4 < P(D) \leq 6$
ΔD_l ou ΔD_s	$\pm 0,5$	± 1	± 2
Degré de pertinence	Fiable	Moyennement fiable	Peu fiable
Signification en matière de pertinence du score	Le score obtenu (et donc le niveau de danger) est jugé pertinent	L'ordre de grandeur du score obtenu est jugé pertinent Des données plus fiables sont à rechercher pour une amélioration	Le score obtenu est jugé non pertinent Des données plus fiables sont à rechercher pour diminuer le niveau d'incertitude

► Synthèse des résultats de l'évaluation

En conséquence des évaluations effectuées distinctement pour les effets locaux et effets systémiques de chacune des trois voies d'exposition, un total de six évaluations de niveau de danger, associées à leurs degrés de pertinence respectifs, peuvent être déterminées pour l'étude d'une séquence d'usage.

Afin de simplifier l'interprétation de ces résultats pour l'évaluation de niveaux de risques (dans le but de ne croiser qu'un seul niveau de danger avec un niveau d'exposition par voie d'exposition pour qualifier le risque), un niveau unique de danger est déterminé par voie d'exposition. Dans une démarche de précaution, celui-ci correspond au résultat le plus défavorable (niveau de danger et degré de pertinence) parmi ceux obtenus en étudiant les effets locaux et systémiques pour cette même voie d'exposition.

Néanmoins, compte tenu de l'intérêt et de la portée de ces informations pour le gestionnaire du risque, les résultats de l'évaluation sont reportés de manière à représenter graphiquement les évaluations effectuées pour ces deux types d'effet et à faire figurer les niveaux de danger estimés pour chacune des voies d'exposition avec les degrés de pertinence associés (voir Figure 24).

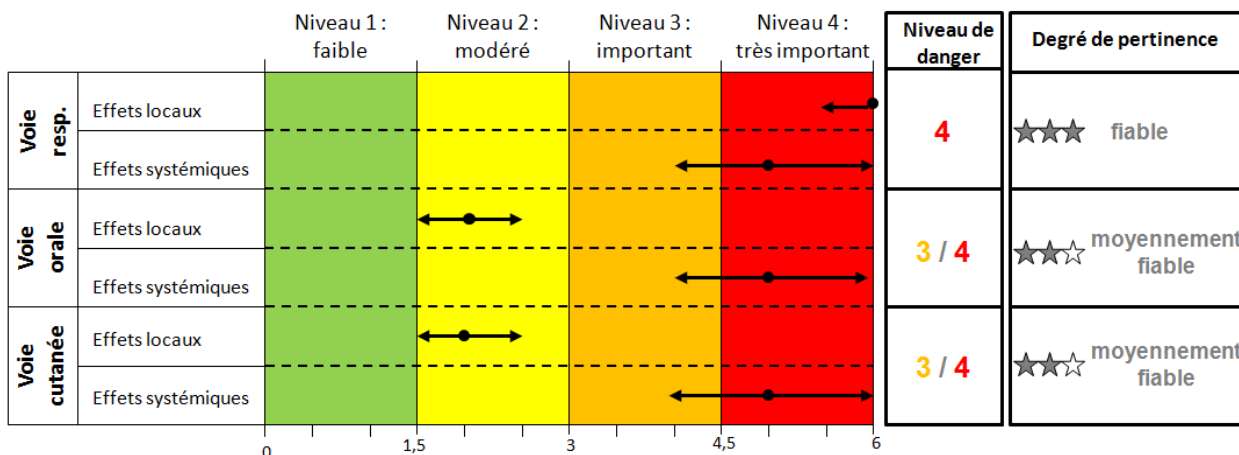


Figure 24 : exemple de représentation schématique des résultats d'évaluation des niveaux de danger et des degrés de pertinence pour une séquence d'usage

3.4.4 Evaluation des effets écotoxiques

Ce chapitre constitue une description fonctionnelle de la méthode d'évaluation du niveau de danger pour l'environnement développée dans le cadre de ces travaux. L'explication détaillée de son utilisation, la description du modèle sur lequel repose cette méthode, la démarche conceptuelle, les divers éléments explicatifs et hypothèses posées sont détaillés en Annexe 9.

3.4.4.1 Démarche générale d'évaluation du niveau de danger pour l'environnement

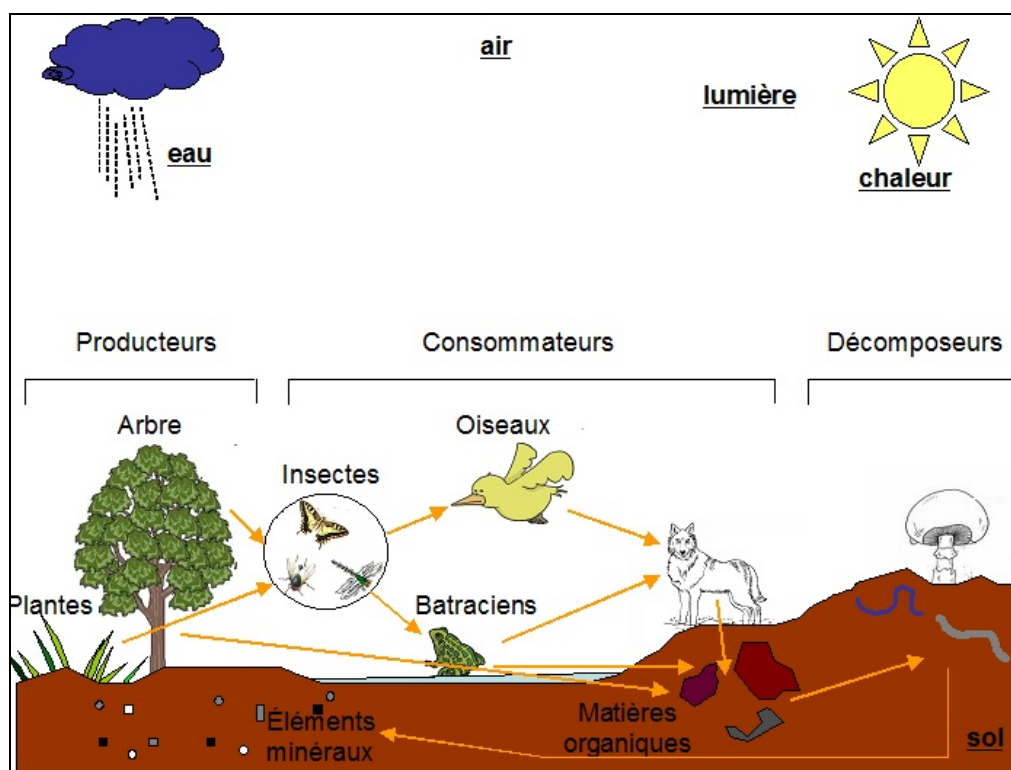
Afin de tenir compte de la diversité des êtres vivants concernés (organismes vivants non humains) et des spécificités physico-chimiques des milieux rencontrés, une évaluation de danger est effectuée indépendamment pour chaque type d'écosystème atteint (d'après le scénario) parmi les trois principaux considérés³⁰ :

- écosystème terrestre ;
- écosystème aquatique :
 - eau douce ;
 - marin.

Dans le but d'essayer de tenir compte de la biodiversité dans ces types de compartiments environnementaux, l'évaluation du niveau de danger pour un écosystème se fonde sur des informations disponibles pour plusieurs organismes situés à divers rangs de la chaîne alimentaire (niveaux trophiques) de cet écosystème. Les informations retenues sont relatives à trois niveaux trophiques (voir Figure 25) :

- les organismes producteurs (plantes terrestres chlorophylliennes et algues aquatiques) ;
- les consommateurs de premier et/ou de second niveau ;
- et les organismes décomposeurs ou détritivores.

³⁰ Dans cette logique, on ne distingue pas d'écosystème spécifique au milieu aérien qui joue surtout un rôle de milieu de transfert. Cependant, les organismes vivant partiellement dans ce compartiment aérien sont considérés dans l'un des 3 écosystèmes désignés.



Source : <http://cypris.fr/nature/biodiversite/biodiversite.htm>

Figure 25 : schéma simplifié d'un réseau trophique

Dans la pratique, les niveaux de danger écotoxicologique et de leurs degrés de pertinence pour un compartiment environnemental sont déterminés en suivant les étapes suivantes :

- 1) vérifier si le compartiment environnemental en question est atteint ou non par le nanomatériau issu du nano-produit. Si ce n'est pas le cas, l'évaluation des effets écotoxicologiques pour cet écosystème est jugée non pertinente et n'est pas effectuée. Dans le cas contraire, l'évaluation continue ;
- 2) pour chacun des trois niveaux trophiques considérés pour cet écosystème,
 - a. assigner un score à chaque étape du logigramme (voir Figure 26) ainsi qu'un poids d'incertitude qualifiant la confiance associée à ce score ;
 - b. calculer à l'aide de ces résultats :
 - i. le score de danger pour les effets observés à court terme, D_{ct} (en fonction de ces scores) et le poids d'incertitude sur ce score, $P(D_{ct})$ (en fonction des poids d'incertitude) ;
 - ii. le score de danger pour les effets observés à long terme, D_{lt} (en fonction de ces scores) et le poids d'incertitude sur ce score, $P(D_{lt})$ (en fonction des poids d'incertitude) ;
- 3) assigner le score de danger le plus élevé parmi ceux calculés, issu donc de l'être vivant le plus sensible parmi les organismes testés, comme score de danger pour l'écosystème concerné ;
- 4) calculer le poids d'incertitude pour l'écosystème en additionnant les poids d'incertitude associés au score de danger de chaque niveau trophique ;
- 5) déterminer le niveau de danger et degré de pertinence pour l'écosystème étudié à l'aide de ce score de danger et de ce poids d'incertitude.

Il est à noter que, pour chacun des niveaux trophiques, lorsque plusieurs données sont disponibles, le score le plus élevé est retenu.

3.4.4.2 Détermination du score de danger et du poids d'incertitude pour un écosystème

Dans une phase préliminaire à l'évaluation des effets écotoxiques, l'évaluateur est invité à déterminer si le nanomatériau atteint ou non chacun des trois compartiments environnementaux lors de sa dispersion environnementale occasionnée lors de l'usage du produit étudié le contenant initialement. Lorsqu'un compartiment environnemental n'est pas atteint (donnée déterminée lors de l'analyse du scénario), l'évaluation des dangers écotoxicologiques pour ce compartiment est jugée non pertinente et n'est pas effectuée. Dans tout autre cas, l'évaluation est effectuée.

Par la suite, l'évaluation pour un écosystème consiste à suivre le parcours de questions présenté (Figure 26) et à y répondre pour chacun des trois niveaux trophiques (organismes producteurs, consommateurs de premier et/ou de second niveau et organismes détritiques). L'évaluateur détermine à chaque étape la réponse à apporter parmi celles prédéfinies. Pour cela, les données disponibles pour chacun des effets considérés pour l'étape (listés dans l'Annexe 9) sont recherchées et analysées. L'effet entraînant la réponse la plus défavorable en matière de risque est retenu pour répondre à la question posée.

Des règles permettant de guider les réponses à apporter en fonction de l'analyse de la littérature (considération de leur qualité et de leur pertinence) n'ont pas été fixées au cours de ces travaux. Celles-ci pourront faire l'objet d'un travail ultérieur.

À chacune des réponses prédéfinies est associée un score de danger et un poids d'incertitude prédéfinis. La combinaison de ces résultats chiffrés permet alors d'établir, en fonction des réponses apportées par l'évaluateur, les scores de danger liés aux effets à court et à long terme (nommés respectivement D_{ct} et D_{lt}) ainsi que les poids d'incertitude qui leur sont associés (nommés respectivement $P(D_{ct})$ et $P(D_{lt})$).

Pour chacun de ces niveaux trophiques, un organisme cible représentatif est considéré. Lorsque des données sont disponibles pour plusieurs espèces d'une même chaîne trophique, l'espèce la plus sensible (celle pour laquelle le résultat en matière de danger est le plus défavorable) est considérée.

De manière identique à celle proposée pour l'évaluation des effets toxiques, lorsque certaines données spécifiques au nanomatériau manufacturé étudié s'avèrent indisponibles, l'évaluateur pourra choisir d'utiliser d'autres données non spécifiques sous réserve de justifier clairement la validité de cette approximation. Lorsque cette approximation est effectuée, le poids d'incertitude du score en question subit une incrémentation de +1.

Au final, les scores et poids d'incertitude pour chaque niveau trophique sont compris dans un intervalle de notes comprises entre 0 et 6. L'évaluation pouvant dans certains cas aboutir à des notes supérieures à 6, celles-ci sont écrêtées à la valeur maximale de 6.

Il est à noter que les seuils proposés dans ce chapitre pour qualifier le niveau des effets écotoxiques correspondent à des seuils couramment utilisés pour les substances chimiques classiques et sont exprimés à l'aide d'un mesurande peu adapté aux nanomatériaux (masse par unité de volume). Ces seuils sont donc proposés faute de connaissances plus adaptées et seront amenés à évoluer avec l'état des connaissances.

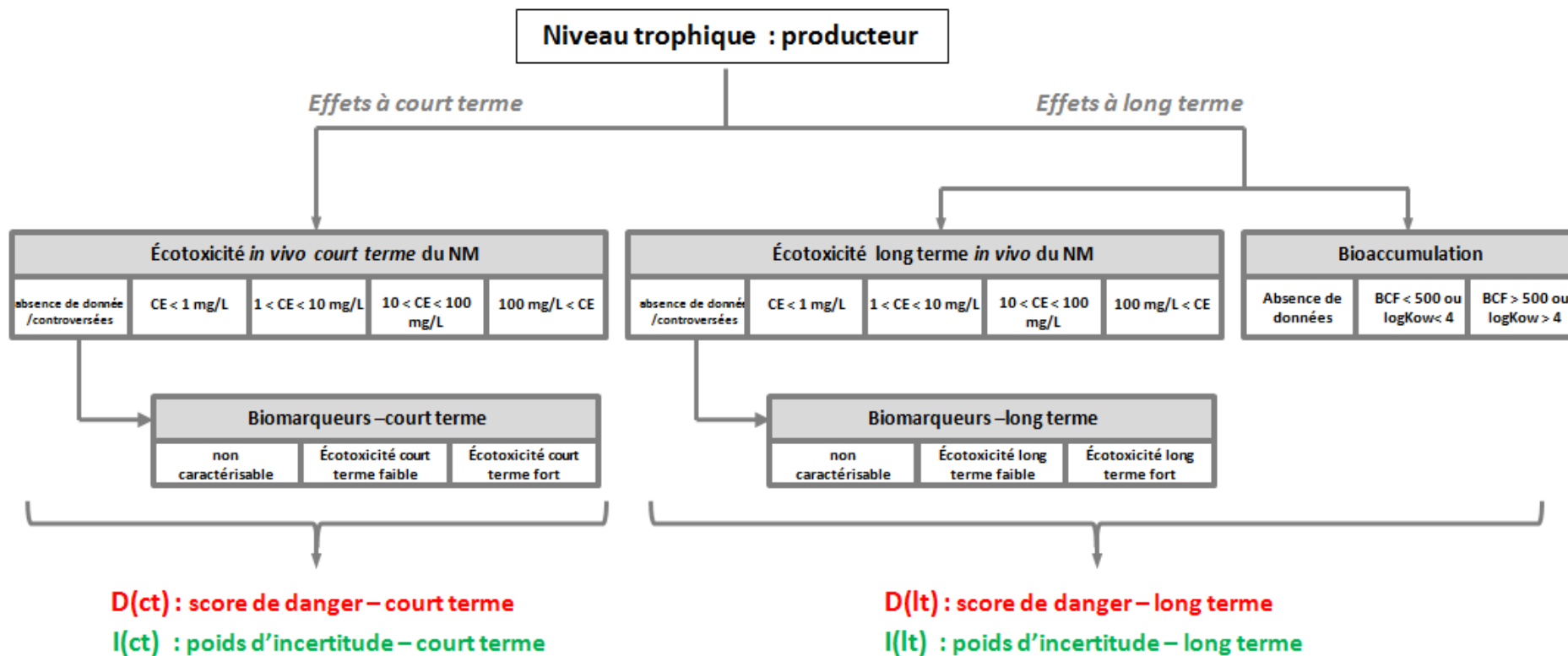


Figure 26 : schéma d'évaluation du niveau de danger pour un niveau trophique d'un compartiment environnemental

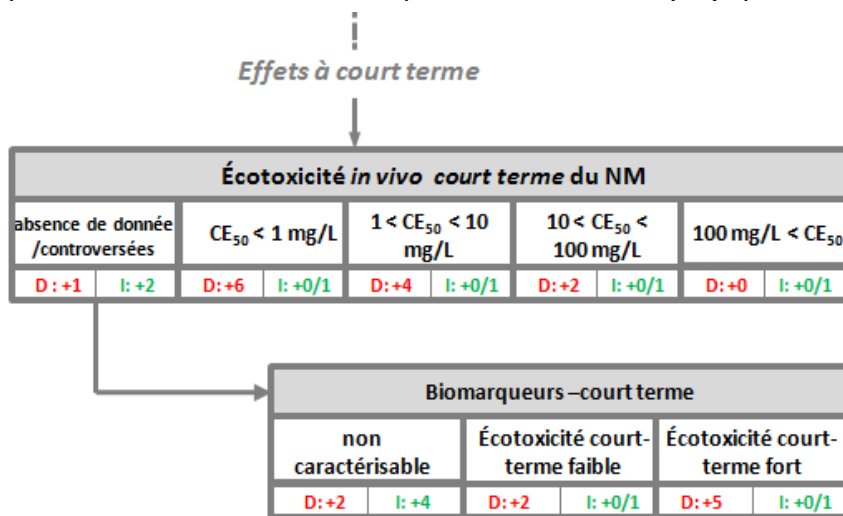
► **Écotoxicité court terme pour un niveau trophique**

Les données et types d'effets recherchés pour cette première étape sont indiqués en Annexe 10. Les données *in vivo* sont considérées comme les plus importantes à obtenir et les mieux adaptées permettant de renseigner un score de danger avec une faible incertitude. Priorité est donc donnée aux résultats d'essais écotoxicologiques *in vivo* : les tests décrits par les lignes directrices de l'OCDE spécifiques à l'écotoxicité mais aussi d'autres tests pertinents dont les résultats sont publiés dans des articles scientifiques. Le poids d'incertitude considéré varie en fonction de la qualité et la quantité des données :

- 0 lorsque les données sont fiables (corroborées par plusieurs études) ;
- 1 lorsqu'elles sont peu consolidées (issues d'une seule publication par exemple) ;
- 2 quand elles sont absentes.

En l'absence de telles données *in vivo* ou si celles-ci aboutissent à des interprétations trop controversées, des informations provenant de biomarqueurs pertinents³¹ (*in vivo* ou *in vitro*) pour les effets écotoxicologiques sont considérés. Il est toutefois important de noter que le score de danger obtenu à partir de ce type de données entraîne une plus grande incertitude sur le score final. Lorsque ces biomarqueurs permettent de déduire l'existence d'effets forts, ou bien au contraire d'effets uniquement faibles, l'évaluateur doit également caractériser la fiabilité de ces informations.

Les scores et poids d'incertitude associés à chacune des réponses prédéfinies pour cette étape sont disponibles dans la Figure 27. Ceux-ci sont respectivement additionnés pour déterminer le score de danger pour les effets locaux D_{ct} et le poids d'incertitude $P(D_{ct})$ qui lui est associé.



* CE₅₀ correspond à la concentration minimale à partir de laquelle un effet court terme est observé pour 50 % des organismes étudiés.

Figure 27 : détail du schéma d'évaluation du niveau de danger pour un niveau trophique d'un compartiment environnemental (effets court-terme)

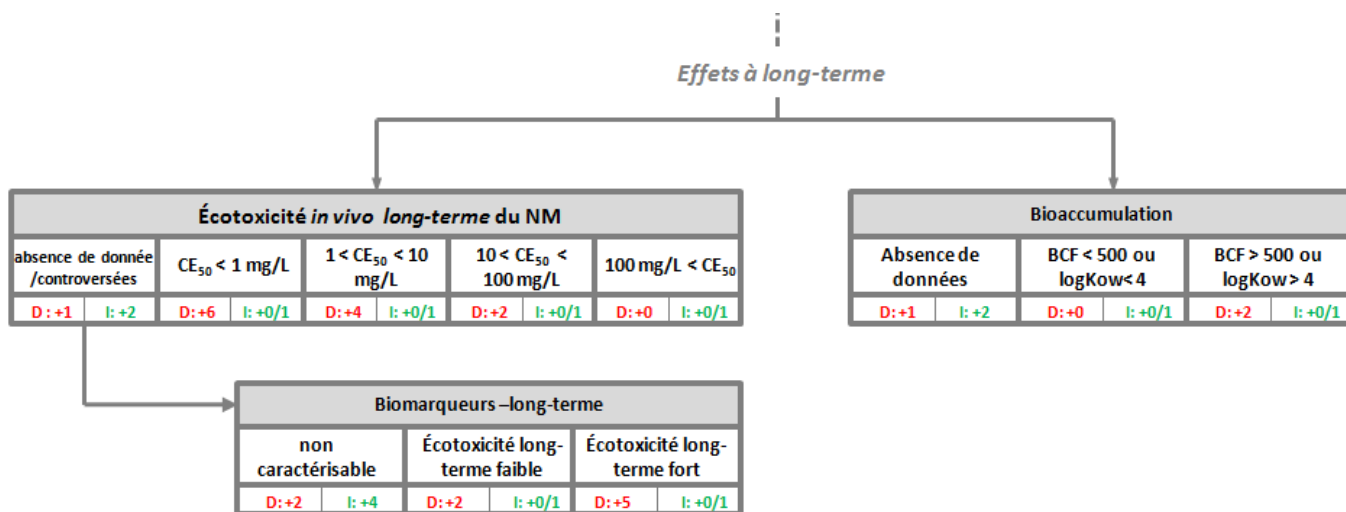
³¹ Les biomarqueurs utilisés lorsque les données *in vivo* sont indisponibles doivent avoir un lien avec les effets néfastes des nanomatériaux et en lien avec une exposition aiguë (voir en Annexe 10) tels que :

- les enzymes luttant contre le stress oxydant ;
- les tests d'apoptose ;
- les tests de génotoxicité (tests des micronoyaux, tests des comètes, etc.) ;
- les tests comportementaux (vitesse de mobilité, d'orientation, de nutrition, etc.), les estimations de la fertilité, de la reproduction ;
- etc.

► **Écotoxicité long terme pour un niveau trophique**

De manière équivalente à la méthode proposée pour les effets court terme, les données *in vivo* (effets long terme : paramètres mesurés dans les tests de toxicité : survie / mortalité, succès de reproduction, etc.) sont priorisées puis, par défaut, celles issues de biomarqueurs sont exploitées. En complément, des informations relatives à la bioaccumulation du nanomatériau sont également utilisées.

Les scores et poids d'incertitude associés à chacune des réponses prédéfinies pour cette étape sont disponibles dans la Figure 28. Ceux-ci sont respectivement additionnés pour déterminer le score de danger pour les effets locaux D_{it} et le poids d'incertitude $P(D_{it})$ qui lui est associé.



* CE₅₀ correspond à la concentration minimale à partir de laquelle un effet long terme est observé pour 50 % les organismes étudiés.

Figure 28 : détail du schéma d'évaluation du niveau de danger pour un niveau trophique d'un compartiment environnemental (effets long-terme)

► **Détermination du score de danger et du poids d'incertitude pour l'écosystème étudié**

Pour chaque compartiment environnemental, le score de danger le plus élevé parmi ceux calculés, tous niveaux trophiques confondus, est assimilé au score de danger de cet écosystème.

Le poids d'incertitude de l'écosystème est la somme des six poids d'incertitude déterminés pour ce compartiment environnemental (voir Figure 29). De fait, l'intervalle de ce poids est compris entre 0 et 36.

Néanmoins, une exception à ce calcul est à prendre en compte : si un score de danger maximum (6) a été déterminé pour un des trois niveaux trophiques avec une bonne confiance dans ce score (poids d'incertitude nul), le poids d'incertitude de l'écosystème est également nul. Cette exception permet de déterminer un niveau de danger maximum avec un bon degré de pertinence pour l'écosystème dès lors qu'un danger est avéré de manière certaine pour un des maillons trophiques, quel que soit l'état des connaissances pour les autres niveaux trophiques.

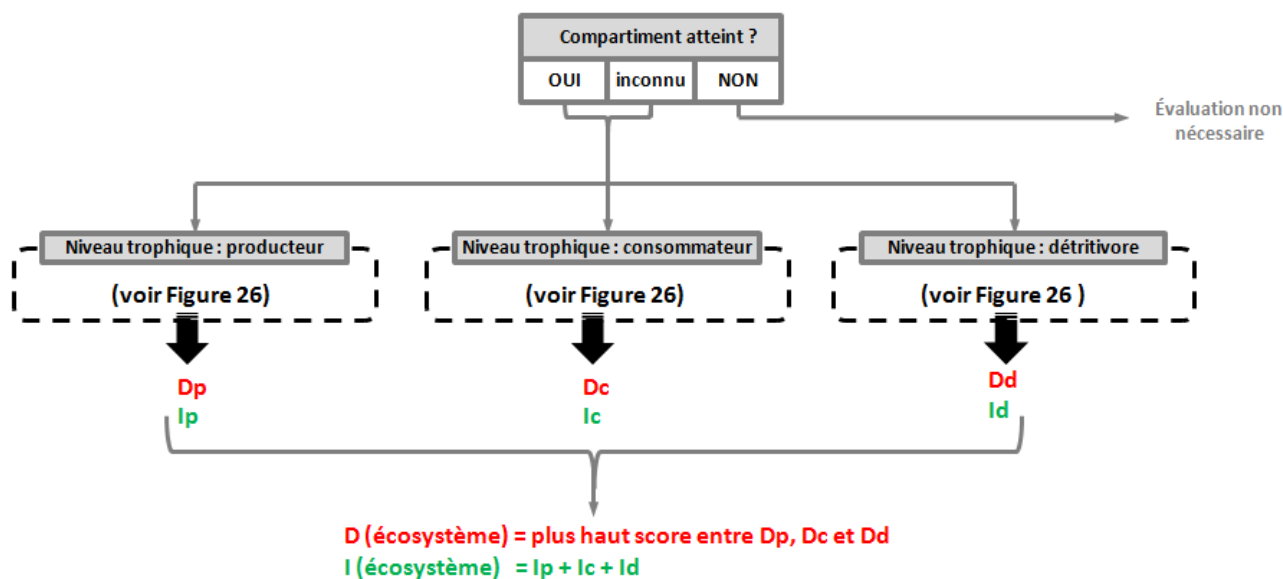


Figure 29 : schéma général d'évaluation du niveau de danger écotoxicologique pour un compartiment environnemental

3.4.4.3 Détermination du niveau de danger et du degré de pertinence

L'intervalle du score de danger D pour un écosystème est compris entre 0 et 6 tandis que celui de son poids d'incertitude est compris entre 0 et 36. Les bornes des niveaux de danger et des degrés de pertinence sont respectivement définies dans le Tableau 12 et le Tableau 13.

Tableau 12 : détermination du niveau de danger en fonction du score de danger

Score de danger <i>D</i>	$0 \leq D \leq 1,5$	$1,5 < D \leq 3$	$3 < D \leq 4,5$	$4,5 < D \leq 6$
Niveau de danger	Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important

Tableau 13 : détermination du degré de pertinence et de l'incertitude sur le score de danger en fonction du poids d'incertitude

Poids d'incertitudes <i>P(D)</i>	$0 \leq P(D) \leq 12$	$12 < P(D) \leq 24$	$24 < P(D) \leq 36$
ΔD	± 0,5	± 1	± 2
Degré de pertinence	Fiable	Moyennement fiable	Peu fiable
Signification en matière de pertinence du score	Le score obtenu (et donc le niveau d'exposition) est jugé pertinent	L'ordre de grandeur du score obtenu est jugé pertinent Des données plus fiables sont à rechercher pour une amélioration	Le score obtenu est jugé non pertinent Des données plus fiables sont à rechercher pour diminuer le niveau d'incertitude

► **Synthèse des résultats de l'évaluation**

Les résultats de l'évaluation pour chaque compartiment environnemental (intervalle de score de danger, niveau de danger résultant et degré de pertinence) sont représentés graphiquement.

Néanmoins, les résultats intermédiaires sur lesquels se fondent ces résultats (effets court et long termes pour chacun des trois niveaux trophiques) peuvent comporter un intérêt pour le gestionnaire du risque. Dans ce cas, ce niveau de détail peut être fourni en faisant figurer ces résultats dans la figure de synthèse (voir Figure 30).

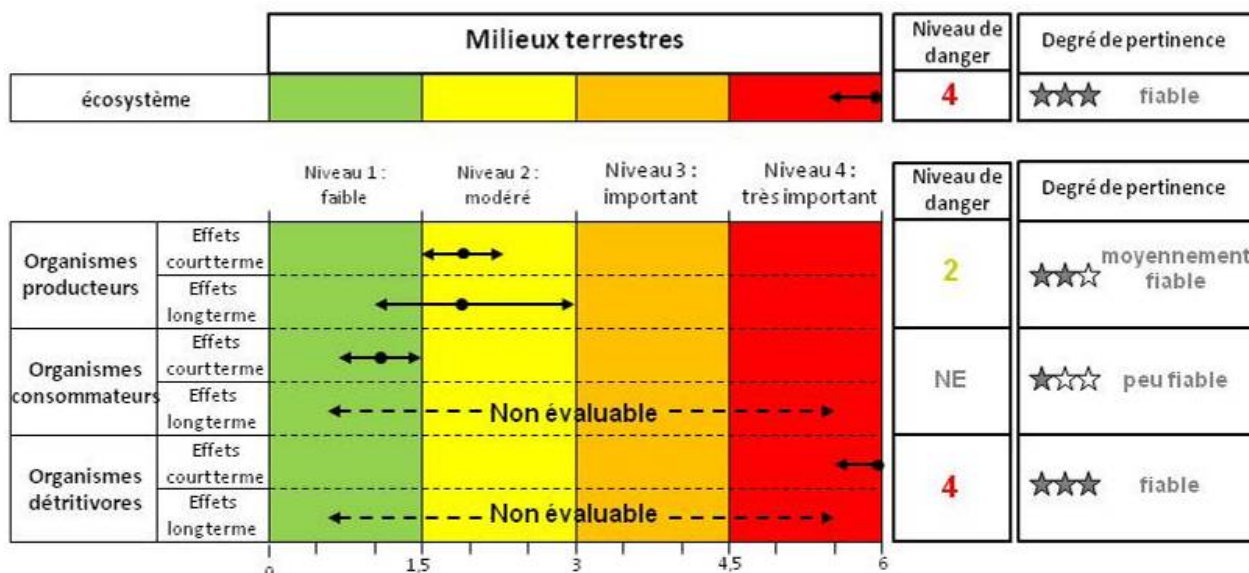


Figure 30 : exemple de représentation graphique des résultats de l'évaluation des dangers écotoxicologiques pour le compartiment environnemental « milieux terrestres »

3.5 Phase 3 - Traitement, caractérisation, interprétation et présentation des résultats

3.5.1 Description

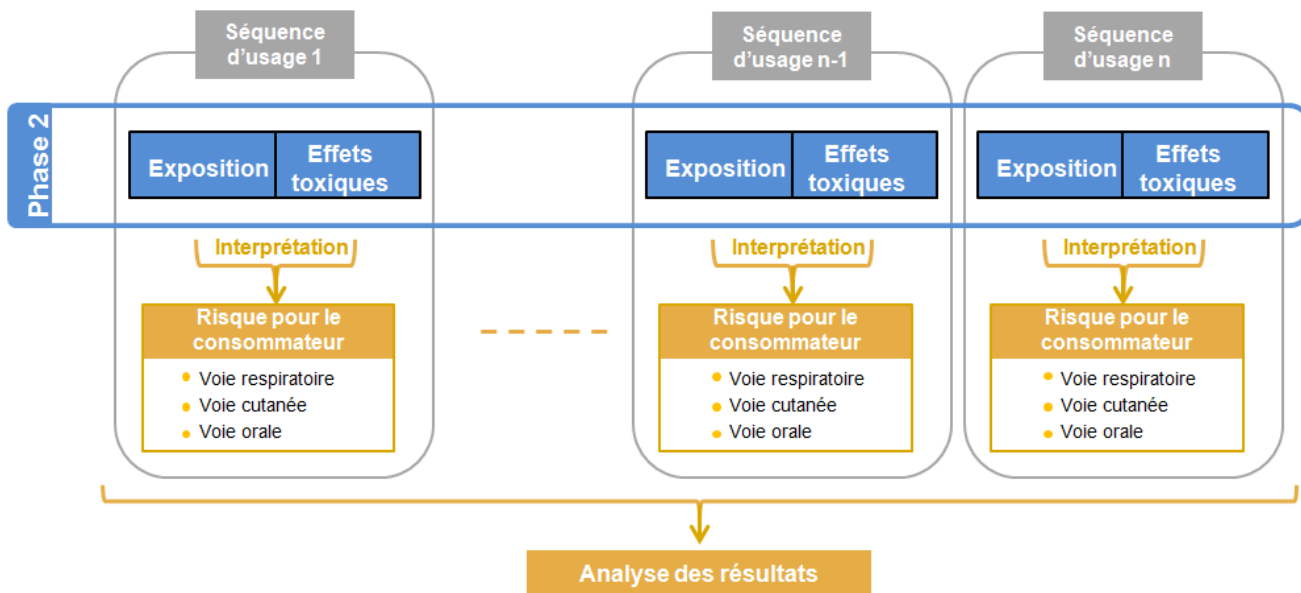


Figure 31 : description de la phase d'analyse des résultats

3.5.2 Détermination des niveaux de risques sanitaires

Un niveau de risque est défini pour chaque voie d'exposition considérée (voies respiratoire, cutanée et orale) lorsque l'évaluation du danger et de l'exposition sont possibles. Cette opération s'effectue *via* la combinaison des niveaux d'exposition et de danger de la voie d'exposition correspondante avec l'aide de la matrice proposée en Figure 32.

		Niveau de danger			
		1	2	3	4
Niveau d'exposition	1	1	2	3	4
	2	1	2	3	4
	3	1	2	3	4
	4	1	2	3	4

Figure 32 : matrice de détermination de niveau de risque

Ces niveaux de risque sont les suivants :

- niveau 1 (vert) : risque individuel faible ;
- niveau 2 (jaune) : risque individuel modéré ;
- niveau 3 (orange) : risque individuel important ;
- niveau 4 (rouge) : risque individuel très important.

Le degré de pertinence assorti à cette expression du niveau de risque correspond au degré de pertinence le plus faible parmi ceux associés aux niveaux d'exposition et de danger qui ont servi à déterminer ce niveau de risque.

Quelques règles ont été fixées pour cadrer l'utilisation de cette matrice :

► **Un des niveaux (de danger ou d'exposition) est inconnu**

Lorsque le niveau de danger ou d'exposition est inconnu (ou lorsque les deux sont inconnus), alors le niveau de risque pour cette voie d'exposition ne peut pas être déterminé. En revanche, les incertitudes bloquantes sont identifiées pour guider l'utilisateur de la méthode dans la poursuite de ses travaux.

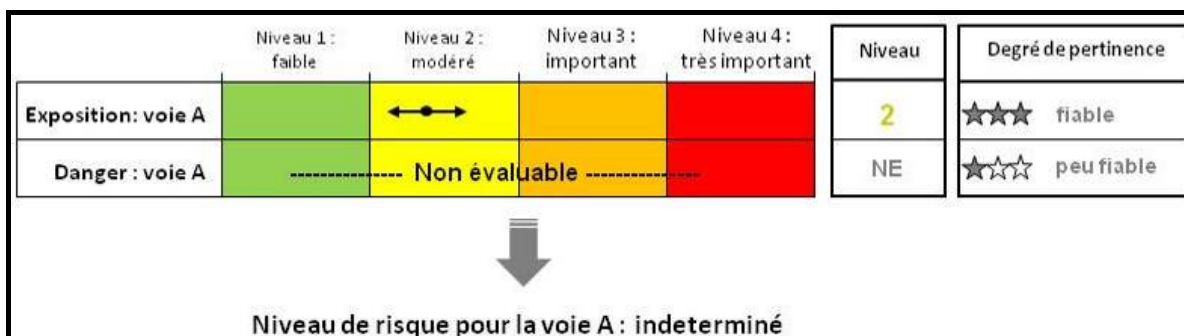


Figure 33 : détermination du niveau de risque, exemple avec un niveau de danger non évaluable

► **Des niveaux multiples sont assignés au danger et/ou à l'exposition**

Les mécanismes d'évaluation des niveaux d'exposition et de danger pour l'homme autorisent l'assignation de niveaux multiples, notamment en cas d'incertitude (exemple : niveau de danger : 1 - 2). La combinaison des niveaux d'exposition et de danger s'effectue toujours avec la matrice (voir Figure 33) en tenant compte de ces niveaux multiples.

Si, au terme du croisement exposition / danger, plusieurs niveaux de risques sont touchés, on considère alors que le niveau de risque est multiple (voir les exemples de la Figure 34 et de la Figure 35).

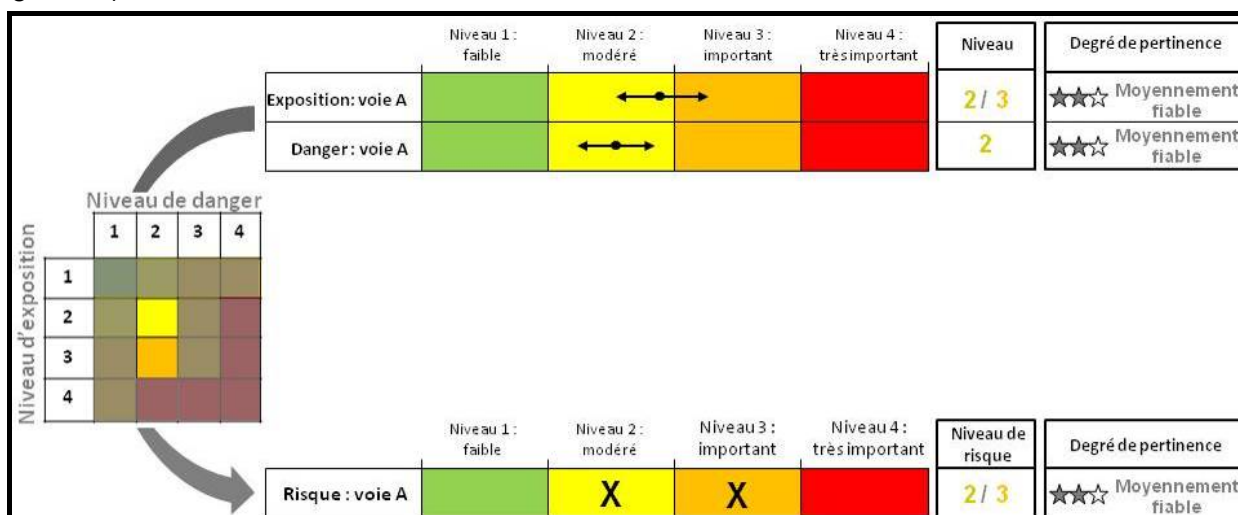


Figure 34 : détermination du niveau de risque, exemple avec un niveau multiple d'exposition et un seul niveau de danger

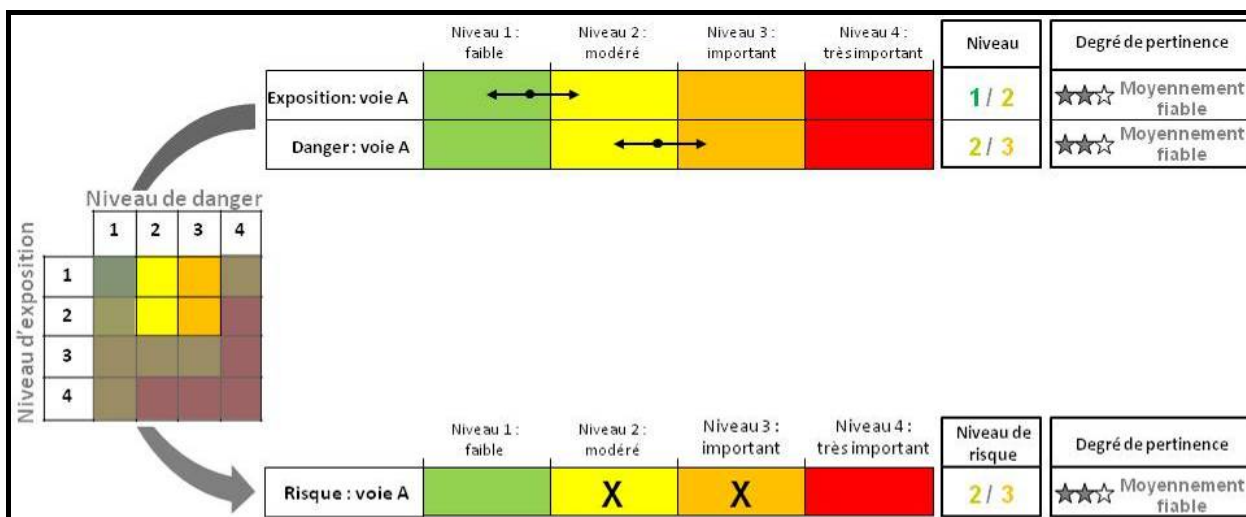


Figure 35 : détermination du niveau de risque, exemple avec des niveaux multiples d'exposition et de danger

3.5.3 Format de présentation synthétique des résultats d'une évaluation

Pour chaque évaluation réalisée, les données utilisées sur lesquelles se fondent les résultats de l'évaluation doivent être clairement indiquées et détaillées de manière à ce que le lecteur puisse identifier chacune des justifications apportées aux différentes étapes de l'évaluation.

Cependant, dans le but de produire des données facilement exploitables par le gestionnaire des risques, ces résultats doivent également s'accompagner d'une présentation synthétique des conclusions de cette évaluation. Plusieurs types d'information ont été identifiés comme nécessaires à faire figurer dans ces synthèses.

► **Informations générales et contexte**

En amont de la présentation des résultats d'évaluation, le contexte auquel les évaluations se rapportent est à rappeler. Pour cela, plusieurs informations sont à indiquer :

- la description du produit (exemple : type de produit et nom commercial) ;
- la description du nanomatériau considéré (exemple : composition chimique et nom commercial) ;
- le type d'usage et la description du scénario visé ;
- les séquences d'usages identifiées en indiquant celles pour lesquelles des évaluations de risques ont été effectuées ;
- un espace libre laissé à l'utilisateur pour résumer les points remarquables du travail de construction du scénario (justifications des choix effectués, populations cibles particulières identifiées, etc.).

Un format de présentation est proposé en Figure 36.

Titre de l'évaluation :		
< titre >		
Produit étudié		
Nom ou dénomination	< nom du produit >	
Type de produit	< type de produit >	
Nanomatérial étudié	< nom du nanomatériau ou formule chimique >	
Usage visé		
Type d'usage	< nom du produit >	
Description du scénario	< texte libre >	
Séquences d'usage identifiées	Numéro et dénomination des séquences d'usage	Description sommaire
	Phase d'activité préparatoire du produit	
	1	< séquence 1 > < justification >
	Phase d'utilisation du produit	
	2	< séquence 2 > < justification >
	3	< séquence 3 > < justification >
	Phase de post-application ou post-utilisation du produit	
	4	< séquence 4 > < justification >
	5	< séquence 5 > < justification >
Phase d'élimination – recyclage – enlèvement du produit		
6	< séquence 6 > < justification >	
7	< séquence 7 > < justification >	
Remarques		
< texte libre >		

Figure 36 : proposition de format de présentation synthétique des résultats d'évaluation : informations générales

► Résultats pour une séquence d'usage

Comme précisé dans le chapitre 3.3, un scénario peut se décliner en plusieurs séquences d'usages distinctes pour lesquelles peuvent être réalisées autant d'évaluations. Pour chacune de ces séquences d'usage, les informations suivantes sont à indiquer :

- le descriptif de la séquence d'usage concernée ;
- la date à laquelle a été réalisée l'évaluation ;
- les niveaux de risques sanitaires (et degrés de pertinence associés) pour chacune des voies d'exposition en détaillant notamment :
 - le niveau d'exposition (et degré de pertinence associé) ;
 - le niveau de danger (et degré de pertinence associé) ;
- les niveaux de danger écotoxiques (et degré de pertinence associés) pour chacun des compartiments environnementaux ;
- un espace libre laissé à l'utilisateur pour résumer les points marquants de l'évaluation.

Un format de présentation est proposé pour exposer les résultats de l'évaluation de chacune des séquences d'usage (voir Figure 37).

Séquence d'usage N° < N° > :

< titre >

Date : < jj/mm/aaaa >

Description de la séquence d'usage

< texte libre >

Remarques

< texte libre >

> Voie respiratoire

- Niveau de risque: < R esp. >
- Degré de pertinence: ☆☆☆ < D esp. >

Commentaires de l'évaluateur

< texte libre >

	Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important	Niveau	Degré de pertinence
Niveau de danger					< niveau >	☆☆☆
Niveau d'exposition					< niveau >	☆☆☆

> Voie cutanée

- Niveau de risque: < R cut. >
- Degré de pertinence: ☆☆☆ < D cut. >

Commentaires de l'évaluateur

< texte libre >

	Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important	Niveau	Degré de pertinence
Niveau de danger					< niveau >	☆☆☆
Niveau d'exposition					< niveau >	☆☆☆

> Voie orale

- Niveau de risque: < R or. >
- Degré de pertinence: ☆☆☆ < D or. >

Commentaires de l'évaluateur

< texte libre >

	Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important	Niveau	Degré de pertinence
Niveau de danger					< niveau >	☆☆☆
Niveau d'exposition					< niveau >	☆☆☆

> Milieux terrestres

- Niveau de danger: < D ter. >
- Degré de pertinence: ☆☆☆ < D ter. >

Commentaires de l'évaluateur

< texte libre >

Niveau trophique		Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important	Niveau de danger	Degré de pertinence
producteurs	court terme					< niveau >	☆☆☆
	long terme					< niveau >	☆☆☆
consommateurs	court terme					< niveau >	☆☆☆
	long terme					< niveau >	☆☆☆
détritvres	court terme					< niveau >	☆☆☆
	long terme					< niveau >	☆☆☆

> Milieux aquatiques d'eau douce

- Niveau de danger: < D ac. >
- Degré de pertinence: ☆☆☆ < D ac. >

Commentaires de l'évaluateur

< texte libre >

Niveau trophique		Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important	Niveau de danger	Degré de pertinence
producteurs	court terme					< niveau >	☆☆☆
	long terme					< niveau >	☆☆☆
consommateurs	court terme					< niveau >	☆☆☆
	long terme					< niveau >	☆☆☆
détritvres	court terme					< niveau >	☆☆☆
	long terme					< niveau >	☆☆☆

> Milieux marins

- Niveau de danger: < D oc. >
- Degré de pertinence: ☆☆☆ < D oc. >

Commentaires de l'évaluateur

< texte libre >

Niveau trophique		Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important	Niveau de danger	Degré de pertinence
producteurs	court terme					< niveau >	☆☆☆
	long terme					< niveau >	☆☆☆
consommateurs	court terme					< niveau >	☆☆☆
	long terme					< niveau >	☆☆☆
détritvres	court terme					< niveau >	☆☆☆
	long terme					< niveau >	☆☆☆

Figure 37 : proposition de format de présentation synthétique des résultats d'évaluation : données d'évaluation pour une séquence d'usage

4 Exemples d'application

4.1 Avant-propos

Les exemples développés dans ce chapitre constituent des cas d'étude fictifs permettant d'illustrer la méthode d'évaluation des risques produite au cours de cette expertise. Les produits faisant l'objet de ces exemples sont proches de ceux existants sur le marché et les données utilisées représentatives de celles disponibles, cela afin de fournir des exemples réalistes.

Cependant, la portée de ces exemples se restreint à la démonstration du fonctionnement de la méthode. La revue de littérature exhaustive nécessaire à la réalisation de l'évaluation n'a pas été effectuée, par conséquent, ces exemples ne peuvent pas être considérés comme de véritables évaluations.

4.2 Exemple 1 : préparation d'une dalle en béton photocatalytique par un bricoleur

4.2.1 Description de l'usage et du produit visés

Le scénario considère la construction d'une dalle de terrassement en béton photocatalytique, réalisé à partir de ciment contenant un nanomatériau manufacturé (dioxyde de titane), par un bricoleur (individu en bonne santé issu de la population générale, équipé de gants mais non de masque) à son domicile en milieu ouvert (jardin ou terrasse).

► *Dimensions de la dalle :*

La dalle se présente sous la forme d'un parallélépipède de 4 m de côté et d'épaisseur 12 cm, soit un volume de 1,92 m³ de béton. On considère une densité de ciment de 350 kg/m³ dans la construction.

► *Description du nanomatériau manufacturé et du produit le contenant*

Le nano-produit utilisé correspond à un ciment photocatalytique (d'une marque et d'une dénomination commerciale bien précise), conditionné en sacs prêts à l'emploi de 35 kg.

La propriété photocatalytique du produit confectionné à partir de ce ciment (dalle en béton) est obtenue par la présence dans la poudre de ciment de nanoparticules de dioxyde de titane correctement caractérisé. On considère par hypothèse que ce nanomatériau manufacturé se présente comme un mélange de phases cristallographiques de particules de dioxyde de titane (20 % rutil et 80 % anatase) dont les dimensions des particules primaires est de 30 nm. Par hypothèse, on considèrera une concentration de nanoparticules (sous formes libre ou agrégée / agglomérée) de dioxyde de titane (TiO₂) à hauteur de 10 % en masse dans la poudre de ciment.

► *Préparation du mélange :*

Pour une dalle de cette dimension, l'ensemble des matériaux utilisés et quantités prévus sont les suivants³² :

- 672 kg de ciment, soit 20 sacs de 35 kg de ciment ;
- 1 536 kg de sable gros ;
- 2 227 kg de graviers ;
- 326 litres d'eau.

³² Calculs effectués <http://calculis.net/beton#resultat>

4.2.2 Analyse du scénario

► Identification des séquences d'usage du cycle de vie du produit

L'identification des différentes séquences d'usage du produit est assez complexe puisque le produit initial (ciment emballé) est transformé en produit secondaire (dalle de béton) contenant toujours ces nanomatériaux et dont le devenir (cycle de vie) est particulièrement pertinent du point de vue de l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux.

Par hypothèse, on assimilera donc l'utilisation de la dalle fabriquée à une post-utilisation du nano-produit (sac de ciment).

L'étape de gâchage, consistant à mélanger les matériaux cités plus haut, peut s'effectuer à la main ou à l'aide d'une bétonnière. Considérant les quantités relativement importantes concernées, on supposera par hypothèse qu'une bétonnière est utilisée pour cette étape. Pour un appareil de capacité de 130 litres, l'opérateur réalise 15 gâchées (chacune requérant quelques minutes de préparation suivies de quelques minutes de mélange) avec les quantités suivantes :

- 44,8 kg de ciment (1,28 sacs de 35 kg) ;
- 102 kg de sable gros ;
- 149 kg de graviers ;
- 21,8 litres d'eau.

L'analyse du scénario permet de distinguer plusieurs séquences d'usage (voir Tableau 14). Les grilles d'analyse complétées à cette occasion sont disponibles en Tableau 14. Plusieurs usages détournés d'occurrences possibles ont également été identifiés tels que la réalisation de l'étape de gâchage à la main.

Tableau 14 : séquences d'usage du cycle de vie déterminées pour l'exemple 1 (dalle en béton photocatalytique)

Numéro et dénomination de la séquence d'usage		Description sommaire
Phase d'activité préparatoire du produit		
1	Stockage - transport	les sacs de ciment sont stockés puis acheminés vers le lieu de construction
Phase d'utilisation du produit		
2	Gâchage	Déversement des matériaux dans une bétonnière et mélange
3	Coulage de la dalle	Déversement du mélange pâteux (béton) dans le coffrage
4	Décoffrage de la dalle	Enlèvement du coffrage de la dalle 24h après le coulage
5	Nettoyage	Nettoyage de la dalle et du lieu de travail à l'aide d'un jet d'eau
Phase de post-application ou post-utilisation du produit		
6	Stockage du ciment restant	Acheminement des sacs de ciment restants dans un lieu clos pour stockage
7	Bricolage – perçage	Perçage réguliers de trous dans la dalle par le bricoleur
8	Utilisation et usure	Usure de la dalle soumise aux intempéries climatique et à un usage régulier
Phase d'élimination – recyclage – enlèvement du produit		
9	Destruction et enlèvement	Destruction mécanique de la dalle par le bricoleur
10	Transport des gravats	Acheminement des gravats vers une déchetterie

La construction de la dalle implique également une étape de préparation du coffrage et de l'armature de la dalle avant gâchage, mais celle-ci ne concerne pas le nano-produit, elle n'est pas considérée en qualité de séquence d'usage du produit.

► Orientation du scénario étudié

L'analyse des différentes séquences d'usage identifiées permet de penser qu'*a priori* l'étape de gâchage (séquence d'usage n°2), réalisée à plusieurs reprises durant quelques minutes, constitue l'étape la plus pertinente pour l'évaluation des risques pour la question posée (évaluation des risques liés à la construction de la dalle).

En effet, c'est durant ce processus au cours duquel l'opérateur manipule le produit sous sa forme pulvérulente (ouverture des sacs et déversement du ciment dans la bétonnière) que l'exposition est la plus importante dans ce scénario. De plus, le mélange ciment-eau donne lieu à une réaction chimique exothermique (réaction produisant une pâte plastique qui durcit progressivement). Au cours de ce brassage des matériaux réalisé en atmosphère libre, des particules de ce mélange portées à température plus élevée peuvent être émises. Ces émissions devraient cependant être négligeables comparativement aux émissions de ciment lors du déversement.

En conséquence, seule cette séquence de gâchage est traitée dans cet exemple. Les autres séquences relatives à l'usure et à la destruction de cette dalle mériteraient certainement une étude supplémentaire.

4.2.3 Evaluation de l'exposition directe

Les scores attribués à chacun des facteurs de l'évaluation du niveau d'exposition et leurs justifications sont indiqués dans le Tableau 15.

Tableau 15 : scores et poids d'incertitude déterminés pour chaque facteur du calcul des niveaux d'exposition dans le cadre de l'exemple 1 pour la séquence d'usage n°2 (gâchage)

		Score											Poids d'incertitude			Justification					
		-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	0		1	2			
np																	X	X			Score max en raison de la concentration de nanomatériaux dans le produit et de la forme pulvérulente de la matrice
	Em					X												X			Score max car poudre pulvérulente et mobile dans un processus conduisant à l'exposition
	Tr	R				X												X			L'opérateur est à faible distance de la source d'émission atmosphérique des particules
	C				X													X			L'opérateur est à faible distance de la source d'émission atmosphérique des particules
	O			X															X		Transfert moyen par rapport à une ingestion volontaire (score max). L'estimation est considérée peu fiable
Co	R						X											X			Durée d'exposition moyenne et pas d'atténuation
	C					X												X			Durée d'exposition moyenne et port de gants (atténuation faible)
	O						X											X			Durée d'exposition moyenne et pas d'atténuation

* avec R : respiratoire ; C : cutanée ; O : orale.

Les scores et poids d'incertitude par voie d'exposition calculés à l'aide de ces données sont reportés dans le Tableau 16.

Tableau 16 : résumé des scores et poids d'incertitude déterminés pour chaque voie d'exposition dans le cadre de l'exemple 1 pour la séquence d'usage n°2 (gâchage)

	Voie respiratoire		Voie cutanée		Voie orale	
	Score	Poids d'incertitude	Score	Poids d'incertitude	Score	Poids d'incertitude
np	8	0	8	0	8	0
Em	0	0	0	0	0	0
Tr	0	0	0	0	-2	1
Co	1	0	0	0	1	0
Résultat	9	0	8	0	6	1
	Score d'exposition : 9 ± 1		Score d'exposition : 8 ± 1		Score d'exposition : 6 ± 1	
	Niveau d'exposition : 4		Niveau d'exposition : 4		Niveau d'exposition : 3/4	

Les poids d'incertitude estimés pour chacune des voies d'exposition sont assez faibles (inférieurs à 2). Par conséquent, les degrés de pertinence associés à ces évaluations sont catégorisés « fiables » et les intervalles de confiance autour des scores de danger sont de ± 1 point de score. En reportant graphiquement ces scores avec leurs intervalles de confiance, on détermine des niveaux d'exposition très importants (niveau 4) pour les voies d'exposition respiratoires et cutanées et un niveau 3/4 pour la voie orale (voir Figure 38).

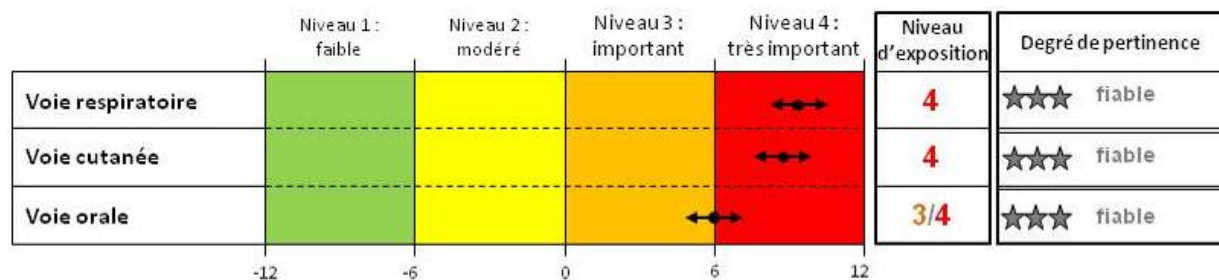


Figure 38 : résumé des niveaux d'exposition déterminés pour la séquence d'usage n°2 (gâchage) de l'exemple 1 (construction d'une dalle en béton photocatalytique par un bricoleur)

4.2.4 Evaluation des effets toxiques

Il est à noter que les ciments peuvent contenir des substances irritantes (cf. fiches de données de sécurité des mélanges « Portland » : irritant respiratoire et cutané, sensibilisant cutané). Cependant, ces effets ne correspondent pas à des effets toxicologiques considérés « forts ».

Il n'existe pas de classement spécifique pour le nanomatériau manufacturé étudié pour les effets CMR. Il est cependant à noter que la substance dioxyde de titane (TiO₂) est classée en catégorie 2B (peut-être cancérigène pour l'homme) par le CIRC.

4.2.4.1 Voie respiratoire (effets locaux et passage de la barrière biologique)

► Effets locaux

Des effets locaux *in vivo* respiratoires d'importance ; au niveau toxicologique, sont observés chez l'animal pour ce nanomatériau (réponse inflammatoire non transitoire, génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), dommages éventuels à l'épithélium dont génotoxiques, fibrose). On considère logiquement que ces effets sont suffisants pour considérer qu'il existe un effet *in vivo* important et éviter de rechercher d'autres données complémentaires à l'évaluation des effets locaux par voie respiratoire.

► **Passage de la barrière biologique**

Concernant le passage de la barrière biologique respiratoire, certains travaux controversés montrent une faible présence de ce nanomatériau dans l'organisme après inhalation chez l'animal. Considérant les faibles concentrations retrouvées et le peu de données scientifiques permettant d'étayer cette information, cette étape toxicologique est classée dans la catégorie « controversée ».

4.2.4.2 Voie cutanée (effets locaux et passage de la barrière biologique)

► **Effets locaux**

Les travaux toxicologiques disponibles pour caractériser les effets de ce nanomatériau par voie cutanée semblent indiquer peu d'effets délétères *in vivo*, mais néanmoins l'existence d'effets modérés avérés (irritations mécaniques, aucune sensibilisation cutanée mise en évidence). Ces informations sont considérées concluantes.

► **Passage de la barrière biologique**

Il n'existe pas à l'heure actuelle de travaux spécifiquement dédiés à la caractérisation du passage cutané de ces nanomatériaux. Cet aspect toxicodynamique a été cependant à maintes reprises étudié pour des nanoparticules de dioxyde de titane utilisées dans les cosmétiques³³. L'ensemble de ces travaux laisse penser que, pour une peau saine, l'atteinte de la circulation systémique est peu probable. La plupart de ces études indiquent en effet que ces nanomatériaux ne dépassent pas le niveau du *stratum corneum* de la peau. Néanmoins, ce transfert est avéré lorsque la peau est endommagée ou dans le cas d'applications répétées (Sadrieh, Wokovich *et al.* 2010).

Le groupe de travail a considéré que ces informations, bien que spécifiques à d'autres nanomatériaux, permettaient de considérer le passage cutané comme possible mais uniquement dans le cas de peau lésée. Considérant que le scénario s'applique à un bricoleur, la probabilité de vérifier cette hypothèse est élevée. Néanmoins, pour rappel, l'individu exposé considéré (bricoleur) utilise des gants.

4.2.4.3 Voie orale (effets locaux et passage de la barrière biologique)

► **Effets locaux**

Aucune donnée toxicologique relative à l'ingestion de ce nanomatériau spécifique n'a été trouvée. Cependant, le règlement CLP classe la phase cristallographique anatase du dioxyde de titane dans une catégorie 4 de danger aigu par ingestion en considérant une possible inflammation des muqueuses. Le groupe de travail a conclu que ces données permettaient de considérer l'existence d'effets faibles *in vivo*.

► **Passage de la barrière biologique**

Aucune donnée spécifique au nanomatériau n'a été identifiée pour caractériser le passage de ce nanomatériau par voie orale. Cependant, plusieurs travaux ont observé une augmentation des concentrations en titane dans divers organes après administration orale de différentes nanoparticules de dioxyde de titane chez l'animal. D'autres travaux ont mis en évidence l'atteinte systémique de nanoparticules de dioxyde de titane chez l'homme *via* absorption par le tractus gastro-intestinal.

³³ Nanoparticules de dioxyde de titane de phase cristallographique rutile, de dimension des particules primaires typiquement comprises entre 10 et 30 nm, enrobées d'hydroxyde d'aluminium (pour limiter les effets photocatalytiques) et fonctionnalisées par de l'acide stéarique pour les disperser dans la crème. Pour rappel, le nanomatériau dans le ciment est considéré comme un mélange de phases cristallographiques anatase et rutile de nanoparticules de dioxyde de titane (respectivement 80 % et 20 %) dont la dimension des particules primaires est de 30 nm.

Le groupe de travail a donc considéré que l'atteinte de la circulation systémique par ingestion est vérifiée, bien que probablement assez faible.

4.2.4.4 Effets systémiques

Hormis les connaissances relatives aux effets locaux pulmonaires discutées auparavant, aucune donnée *in vivo* spécifique au nanomatériau étudié n'a été trouvée pour rendre compte de ses effets toxiques systémiques.

Cependant, l'anatase est reconnue comme cytotoxique, cause de dommages oxydatifs et pouvant induire une réponse pro-inflammatoire *in vitro*. Les propriétés photocatalytiques de ce matériau viennent accréditer la plausibilité de ce mécanisme toxique.

▶ **Effets mutagènes / génotoxiques et cancérigènes**

Aucune autre étude *in vivo* spécifique à ce nanomatériau n'a pu être identifiée pour ces effets. De nombreuses études *in vivo* réalisées avec d'autres particules de dioxyde de titane de dimensions nanométriques existent dans la littérature, cependant ces résultats controversés ne permettent pas d'établir de conclusion pour ce nanomatériau.

Les essais *in vitro* montrent cependant certains effets cytotoxiques. Considérant les propriétés photocatalytiques des nanoparticules de dioxyde de titane et la faible taille des particules primaires de ces nanomatériaux, le groupe de travail a jugé que les caractéristiques physico-chimiques vont dans le sens de l'existence d'un effet *via* le mécanisme de production d'espèces réactives de l'oxygène.

▶ **Effets reprotoxiques**

Aucune autre étude *in vivo* spécifique à ce nanomatériau n'a pu être identifiée pour ces effets. Les conclusions relatives aux études *in vitro* et aux paramètres physico-chimiques sont identiques à celles considérées pour les effets mutagènes, génotoxiques et cancérigènes.

▶ **Autres effets (endocriniens, hépatotoxiques, immunotoxiques, neurotoxiques, etc.)**

Aucune donnée n'est disponible concernant d'autres types d'effets pour ce nanomatériau.

▶ **Bioaccumulation**

Une unique étude réalisée spécifiquement avec ce nanomatériau montre l'existence d'une bioaccumulation chez le rongeur. S'agissant d'une étude unique, le phénomène de bioaccumulation est considéré comme controversé chez l'Homme.

4.2.4.5 Synthèse et niveaux de danger toxiques

L'analyse des effets toxiques suivant les considérations précédentes est représentée de manière schématique dans les figures suivantes :

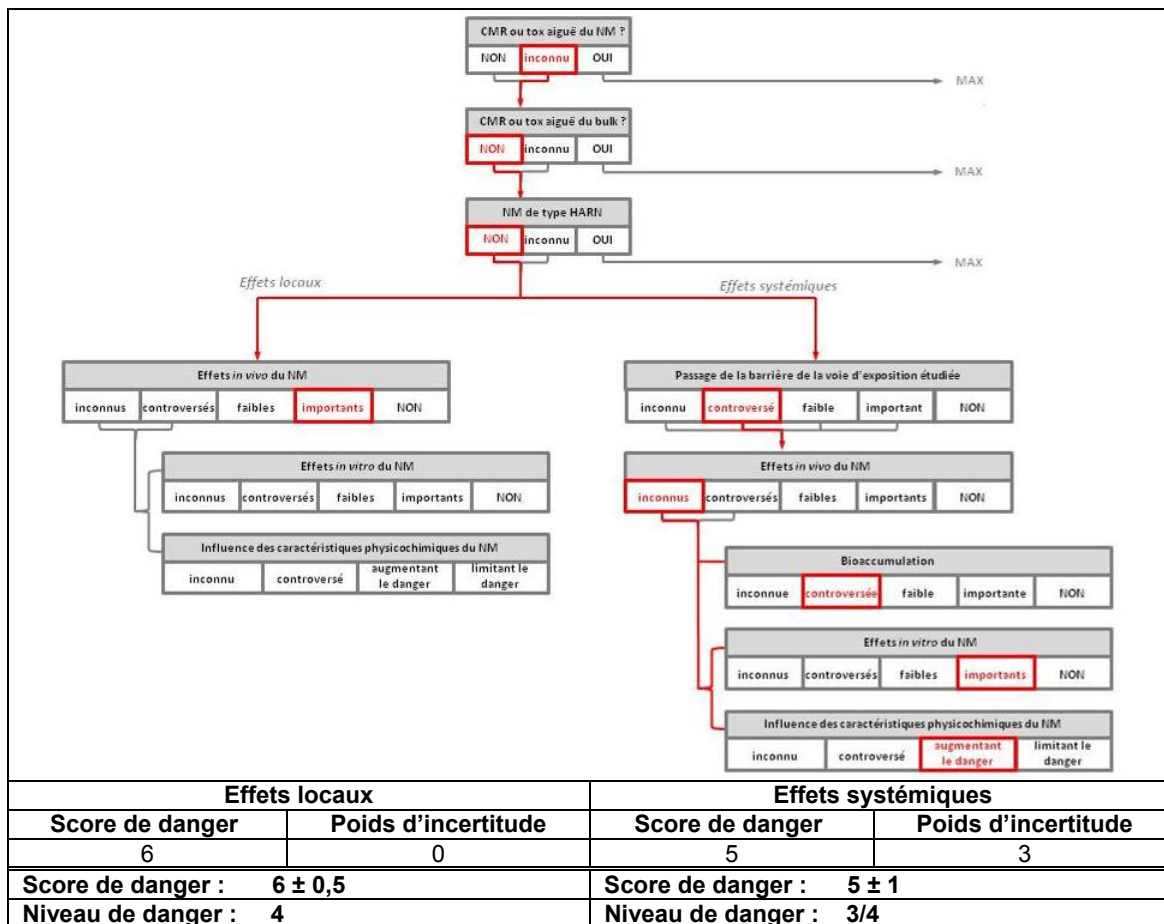


Figure 39 : schéma récapitulatif de l'analyse des effets toxiques pour la voie respiratoire (exemple 1)

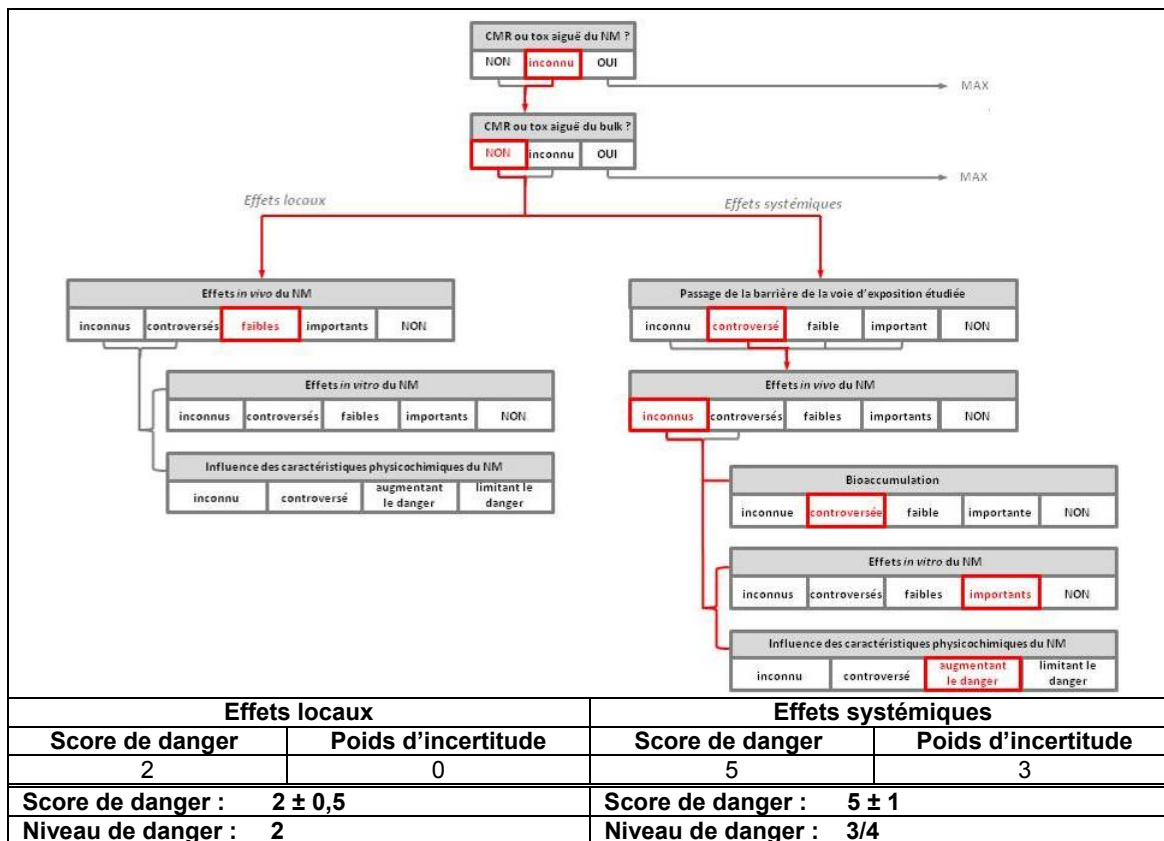


Figure 40 : schéma récapitulatif de l'analyse des effets toxiques pour la voie cutanée (exemple 1)

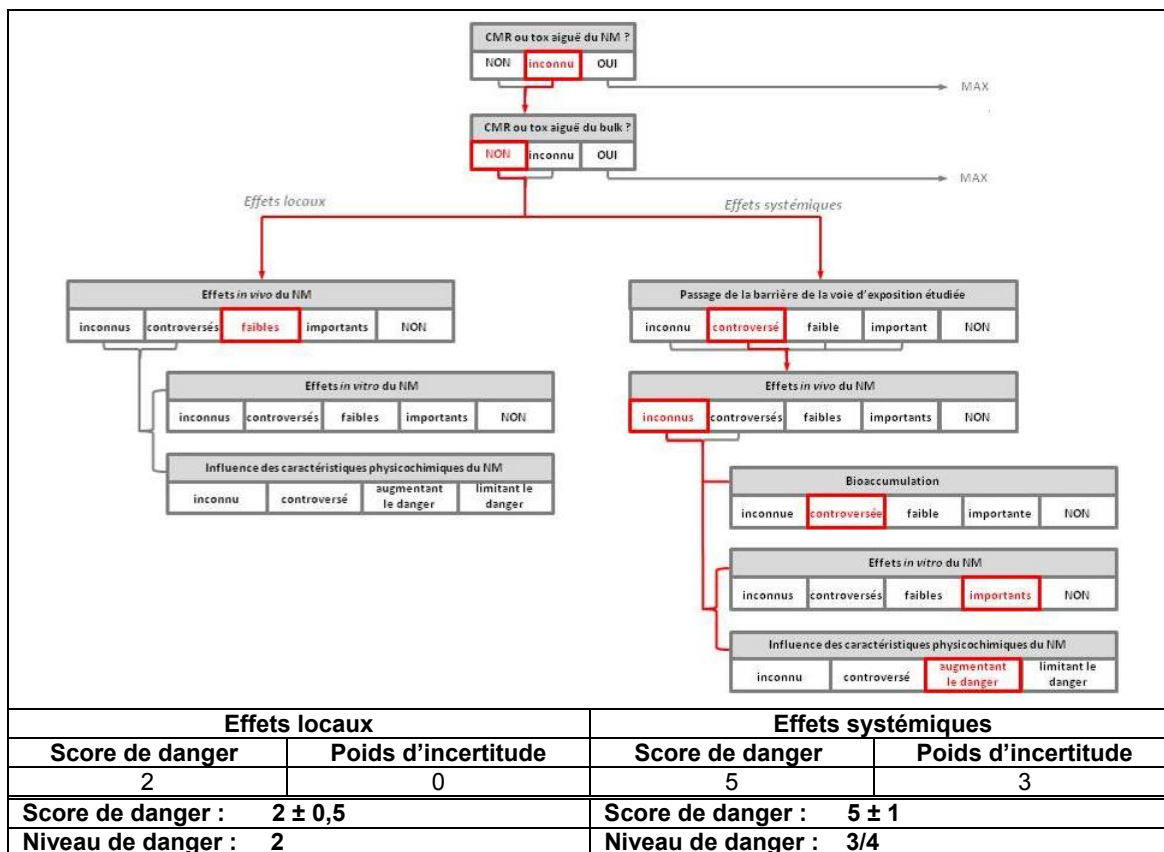


Figure 41 : schéma récapitulatif de l'analyse des effets toxiques pour la voie orale (exemple 1)

D'après cette évaluation, le niveau de danger maximal (niveau 4) est atteint pour la voie respiratoire avec une bonne fiabilité pour les effets locaux. Pour les autres voies d'exposition, des effets faibles sont constatés localement (niveau 2, évaluations faibles). Cependant, l'absence de données *in vivo* pour les effets systémiques et des alertes de danger en *in vitro* et physicochimie fixent un niveau de danger plus élevé et plus incertain (niveaux 3/4, évaluations moyennement fiables). La représentation graphique de ces résultats est présentée dans la Figure 42.

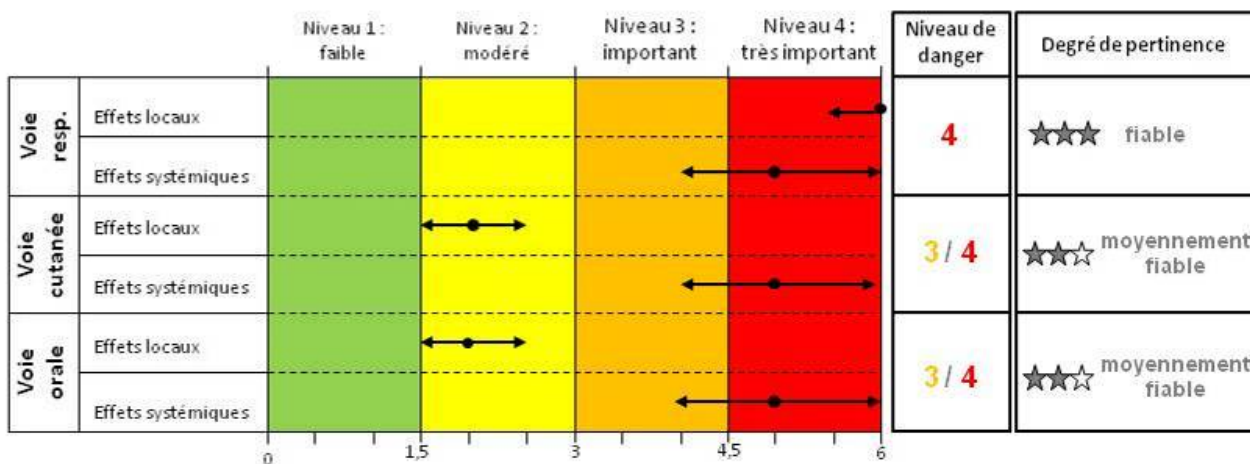


Figure 42 : résumé des niveaux de dangers toxicologiques déterminés pour la séquence d'usage n°2 (gâchage) de l'exemple 1

4.2.5 Evaluation des effets écotoxiques

L'analyse du scénario et des séquences d'usage ne permet pas d'exclure *a priori* l'atteinte des trois types d'écosystèmes considérés (eau douce, eau marine et sols). Une évaluation des effets écotoxicologiques est donc effectuée pour chacun de ces compartiments environnementaux.

4.2.5.1 Milieux terrestres

Aucune donnée ne permet de caractériser le paramètre de bioaccumulation de ce nanomatériau manufacturé dans le compartiment terrestre.

► Niveau trophique : producteurs

Aucune donnée disponible.

► Niveau trophique : consommateurs

Aucune donnée disponible.

► Niveau trophique : détritivores

Plusieurs études relatives aux effets de ce nanomatériau sur différentes espèces de vers de terre sont disponibles.

Effets court-terme

À court terme, aucun effet n'est observé chez le vers de fumier *Eisenia fetida* pour des concentrations supérieures à 100 mg/l (essais de toxicité aiguë, ligne directrice de l'OCDE n°207).

Pour des expositions de 24 heures, aucun effet n'est observé chez le lombric à des concentrations du nanomatériau dans le sol de 0,1 et 1 mg/l. Cependant, pour des concentrations de 10 mg/l, des inductions des metallothionéines (biomarqueurs de contamination métallique) et de super oxyde dismutases (biomarqueurs de stress) sont observées ainsi que des apoptoses cellulaires.

Ces derniers résultats s'apparentant à l'observation de biomarqueurs, l'évaluation des effets court-terme se base uniquement sur les essais de toxicité aiguë. On considère alors un $EC_{50} > 100$ mg/l pour les effets court-terme. Néanmoins, l'observation de ces biomarqueurs d'effet relativise ce résultat et le poids d'incertitude considéré est de 1.

Effets long-terme

Pour des expositions à plus long terme, aucun effet majeur (mortalité, effets reprotoxiques) n'est observé chez le même organisme (*Eisenia fetida*) jusqu'à 200 mg/kg. Seuls des comportements d'évitement du sol sont observés pour des sols contenant des nanomatériaux à 5 000 mg/kg. On considère alors un $EC_{50} > 100$ mg/l pour les effets long-terme.

► Synthèse des résultats pour le compartiment environnemental terrestre

Tableau 17 : résumé des scores et poids d'incertitude déterminés pour le compartiment terrestre dans le cadre de l'exemple 1 pour la séquence d'usage n°2 (gâchage)

	Producteurs		Consommateurs		Détritivores		Ecosystème terrestre
	Court-terme	Long-terme	Court-terme	Long-terme	Court-terme	Long-terme	
Score de danger	3	4	3	4	0	1	4
Score d'incertitude	6	6	6	6	1	2	27

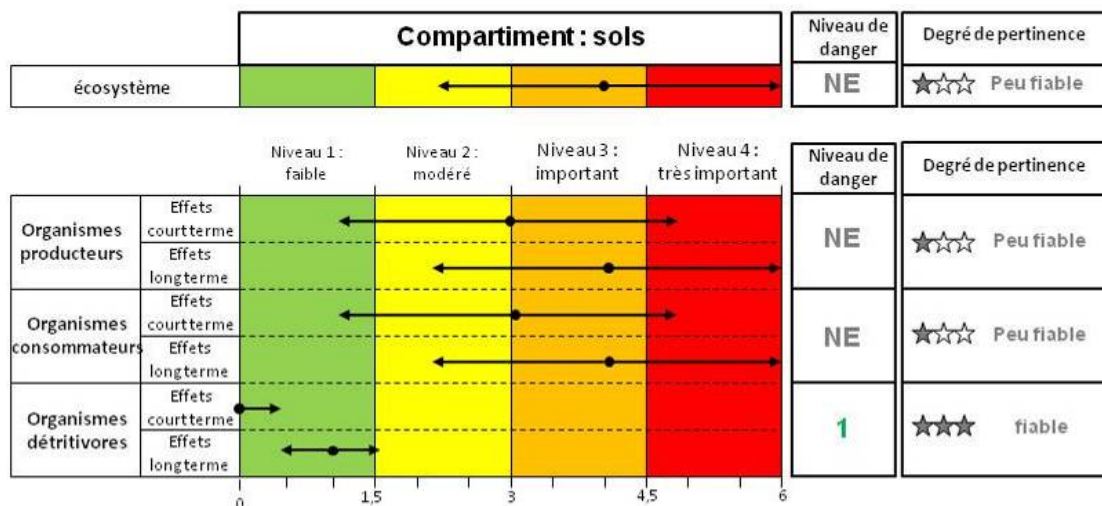


Figure 43 : résumé des niveaux de dangers écotoxicologiques pour le compartiment terrestre déterminés pour la séquence d'usage n°2 (gâchage) de l'exemple 1

4.2.5.2 Milieux aquatiques d'eau douce

Une unique étude a essayé de caractériser le facteur de bioconcentration (BCF) dans ce compartiment environnemental chez les daphnies. Celui-ci est déterminé à $5,66 \cdot 10^4$ et $1,18 \cdot 10^5$ respectivement pour des concentrations de 0,1 mg/l et 1,0 mg/l. Ce résultat indique donc une forte bioaccumulation.

► Niveau trophique : producteurs

Effets court-terme

Diverses études effectuées sur des algues ne montrent aucun effet à court terme pour des concentrations comprises entre 0,1 et plus de 100 mg/l.

Effets long-terme

Des essais à long terme indiquent des effets d'inhibition de croissance pour l'algue verte *Desmodesmus subspicatus* (EC_{50} : 44 mg/l) et *Chlamydomonas reinhardtii* (EC_{50} compris entre 1 et 10 mg/l). Ce dernier résultat, le plus défavorable, est retenu.

► Niveau trophique : consommateurs

Effets court-terme

Des essais de toxicité (essais d'immobilisation immédiate sur des daphnies, *Daphnia magna*, ligne directrice OCDE n°202) déterminent des EC_{50} (immobilisation) et CL_{50} supérieures à 100 mg/l pour des temps d'exposition de 48 h. Néanmoins, pour des expositions plus longues (72 h), ces concentrations sont fortement diminuées : EC_{50} = 1,62 mg/l et LC_{50} = 2,02 mg/l. Ces dernières valeurs, plus défavorables, sont considérées.

Effets long-terme

Toujours chez la daphnie, des travaux déterminent un EC_{50} (0,46 mg/l) pour des effets reprotoxiques (essai de reproduction, ligne directrice OCDE n°211) et un LC_{50} (2,62 mg/l). Ces résultats sont à considérer au regard de ceux négatifs (absence d'effets pour des concentrations allant jusqu'à 2,0 mg/l) issus d'une étude équivalente sous deux conditions d'exposition différentes (semi-statique suivant la ligne OCDE n°211 et dynamique).

Le résultat le plus défavorable est considéré (EC_{50} < 1 mg/l) mais en raison de ces résultats divergents, le poids d'incertitude associé est de 1 (faible confiance accordée au résultat).

► **Niveau trophique : détritivores**

Aucune donnée disponible.

► **Synthèse des résultats pour le compartiment environnemental eau douce**

Tableau 18 : résumé des scores et poids d'incertitude déterminés pour le compartiment eau douce dans le cadre de l'exemple 1 pour la séquence d'usage n°2 (gâchage)

	Producteurs		Consommateurs		Détritivores		Ecosystème eau douce
	Court-terme	Long-terme	Court-terme	Long-terme	Court-terme	Long-terme	
Score de danger	0	4	4	6	3	4	4
Score d'incertitude	0	2	0	2	6	6	*

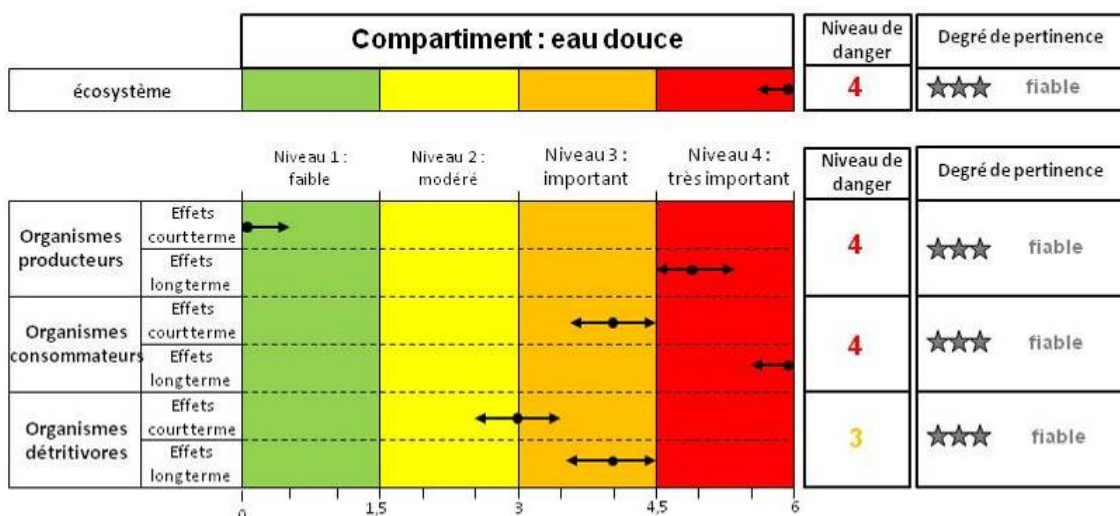


Figure 44 : résumé des niveaux de dangers écotoxicologiques pour le compartiment eau douce déterminés pour la séquence d'usage n°2 (gâchage) de l'exemple 1

4.2.5.3 Milieux marins

Aucune donnée ne permet de caractériser le paramètre de bioaccumulation de ce nanomatériau manufacturé dans le compartiment marin.

► **Niveau trophique : producteurs**

Aucune donnée disponible.

► **Niveau trophique : consommateurs**

Effets court-terme

Seuls des biomarqueurs d'effets sont disponibles, pour une espèce (moule *Mytilus galloprovincialis*) pour caractériser les effets court-terme de ce nanomatériau. L'effet le plus sensible (0,2 mg/l) identifié pour ces expositions de 24 h est la diminution de la stabilité de la membrane des lysosomes de la glande digestive. Cet effet est considéré comme un biomarqueur d'effet faible.

Effets long-terme

Pour des polychètes marins (*Arenicola marina*) exposés durant 10 jours, aucun effet sur le comportement d'enfouissement n'est observé pour des concentrations élevées allant jusqu'à 3 g/kg. Néanmoins, quelques effets faibles (essai de stabilité de la membrane lysosomale et test de génotoxicité par essais de comètes) sont observés de manière statistiquement significative à

partir de 2 g/kg.

Chez le poisson (*Pimephales promelas Rafinesque*), des essais de mortalité embryonnaire pour des œufs exposés durant 7 jours à différentes concentrations (de 0,01 à 1 000 mg/l) indiquent une faible mortalité même pour de très fortes concentrations. Cependant, des essais *in vitro* chez l'adulte montrent une induction d'un mécanisme inflammatoire à toutes les concentrations testées.

Les résultats d'études *in vivo* sont considérés pour fixer le score de danger (EC₅₀ > 100 mg/l) cependant, en raison de l'observation *in vitro* de biomarqueurs d'effets importants, le poids d'incertitude associé est de 1 (faible confiance est accordée au résultat).

► **Niveau trophique : détritivores**

Les polychètes marins pouvant être assimilés aussi bien à des organismes à la fois consommateurs et détritivores, les résultats évoqués dans le paragraphe précédent peuvent être utilisés pour les effets long terme.

► **Synthèse des résultats pour le compartiment environnemental marin**

Tableau 19 : résumé des scores et poids d'incertitude déterminés pour le compartiment marin dans le cadre de l'exemple 1 pour la séquence d'usage n°2 (gâchage)

	Producteurs		Consommateurs		Détritivores		Ecosystème marin
	Court-terme	Long-terme	Court-terme	Long-terme	Court-terme	Long-terme	
Score de danger	3	4	3	1	3	1	4
Score d'incertitude	6	6	3	3	3	3	24

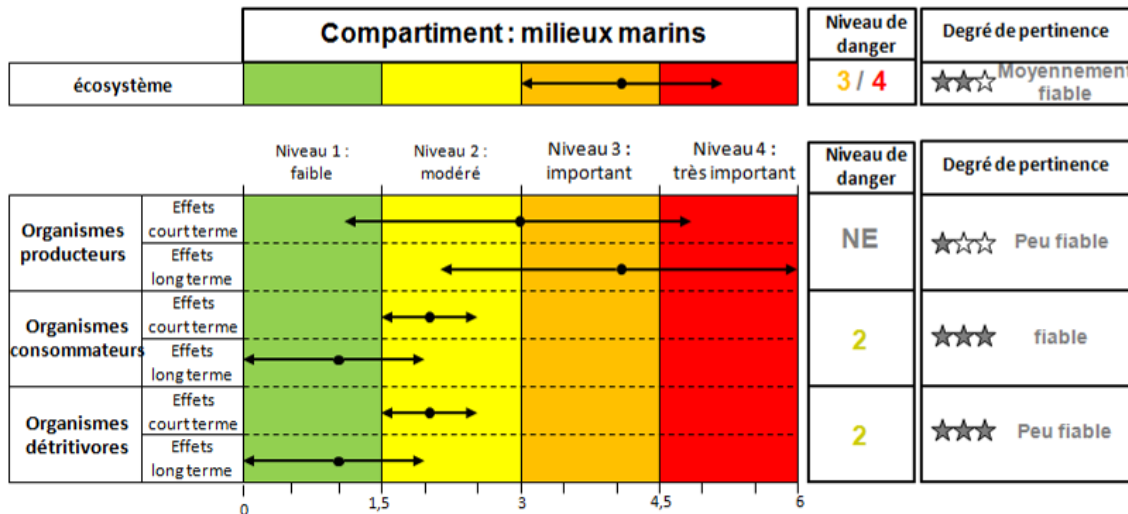


Figure 45 : résumé des niveaux de dangers écotoxicologiques pour le compartiment milieux marins déterminés pour la séquence d'usage n°2 (gâchage) de l'exemple 1

4.2.6 Synthèse des résultats et caractérisation des risques sanitaires

La combinaison des niveaux d'exposition (Figure 38) avec les niveaux de danger (Figure 42) évalués précédemment permet de déterminer les niveaux de risques sanitaires individuels pour chacune des trois voies d'exposition étudiées.

► Voie respiratoire

Le niveau de risque sanitaire individuel le plus élevé (niveau 4 : risque individuel très important) est assigné pour la voie respiratoire. Cette évaluation bénéficie d'un bon degré de pertinence (évaluation fiable).

Ce fort niveau de risque, établi de manière fiable, s'explique par la considération d'effets *in vivo* locaux importants chez l'animal (niveau de danger maximum) et la prise en compte d'un usage pour lequel l'individu est exposé au nanomatériau sous sa forme pulvérulente (niveau d'exposition maximum).



Figure 46 : détermination du niveau de risque sanitaire individuel pour la voie respiratoire (exemple 1)

► Voie cutanée

Le niveau de risque sanitaire individuel le plus élevé (niveau 4 : risque individuel très important) est assigné pour la voie cutanée. Cette évaluation bénéficie d'un degré de pertinence intermédiaire (évaluation moyennement fiable).

Ce fort niveau de risque repose sur des alertes de danger pour des effets systémiques (données *in vitro* et physicochimiques) en considération de la possibilité d'un passage cutané des nanomatériaux (hypothèse majorante du danger). Seuls des effets locaux faibles ont pu être constatés pour cette voie. Le niveau d'exposition est également considéré maximum en considération d'un usage fortement exposant (individu plongé à plusieurs reprises dans une atmosphère pulvérulente), cela malgré la considération de gants de protection.



Figure 47 : détermination du niveau de risque sanitaire individuel pour la voie cutanée (exemple 1)

► Voie orale

Un niveau de risque sanitaire individuel intermédiaire 3/4 (risque individuel important / très important) est assigné pour la voie orale. Cette évaluation bénéficie d'un degré de pertinence intermédiaire.

Comme pour la voie cutanée, le fort niveau de danger considéré repose sur des alertes de danger relatives à des effets systémiques (données *in vitro* et physicochimiques) en considération de la possibilité d'un passage cutané des nanomatériaux (hypothèse majorante du danger). Seuls des effets locaux faibles ont pu être constatés pour cette voie.

L'estimation du niveau d'exposition souffre d'incertitude relative aux phénomènes de transfert des nanomatériaux déposés sur les voies buco-nasales vers le tractus gastro-intestinal.



Figure 48 : détermination du niveau de risque sanitaire individuel pour la voie orale (exemple 1)

4.3 Exemple 2 : Consommation régulière d'une soupe (de tomate) contenant un ingrédient nanosilice

4.3.1 Description de l'usage et du produit visés

Le scénario concerne la consommation régulière (deux fois par jour) par un adulte issu de la population générale d'une préparation instantanée de potage à la tomate contenant un nanomatériau manufacturé (silice amorphe synthétique) comme ingrédient.

► *Description du nanomatériau manufacturé et du produit le contenant*

Le nano-produit étudié est une préparation instantanée de potage à la tomate (soupe) pour distributeur automatique, conditionné en sachet de 1 kg, contenant 1 % en masse d'un nanomatériau manufacturé (silice amorphe synthétique précipitée de marque X, SiO₂) parmi ses ingrédients³⁴. Les caractéristiques physicochimiques de ce nanomatériau sont connues.

► *Préparation du mélange*

La boisson est obtenue par le mélange de 8 g de ce produit avec 18 cl d'eau chaude dans un contenant jetable (gobelet en plastique). Cette étape de préparation est effectuée par le distributeur. Le consommateur ne manipule donc pas directement le nano-produit mais a accès à la préparation réalisée avec celui-ci.

4.3.2 Analyse du scénario

Les risques professionnels étant exclus et en dehors de tout dysfonctionnement grave du distributeur, l'unique séquence d'usage pertinente identifiée pour le consommateur correspond simplement à la consommation (ingestion) de la boisson.

Au-delà de l'évaluation des risques pour le consommateur ou l'environnement, cette analyse pointe également l'existence d'une séquence d'usage présentant un intérêt particulier en matière de risques professionnels pour les individus chargés de l'entretien de ces distributeurs (manipulations possibles du produit sous forme pulvérulente lors du remplissage du distributeur, entretien de la machine contenant des résidus de poudre).

Aucun usage détourné réaliste et pertinent n'est identifié.

³⁴ Ingrédients : légumes déshydratés 21 % (tomate 17 %, céleri, oignon, persil) ; Sel ; Sirop de glucose déshydraté ; lactose ; agent de sapidité : glutamate de sodium ; graisses végétales non hydrogénées en poudre (sirop de glucose ; graisses végétales non hydrogénées ; protéines de lait ; stabilisants : E331, E340 ; émulsifiant : E471 ; **Antiagglomérant : E551** ; arôme ; colorant : betacarotène) ; amidon ; épaississant : gomme de guar ; Lait écrémé en poudre ; extrait pour bouillon de protéines végétales ; jus de betterave en poudre (sur maltodextrine) ; arômes naturels ; colorant : E160a ; correcteur d'acidité : E330.

Tableau 20 : séquences d'usage déterminées pour l'exemple 2 (consommation régulière d'une préparation contenant un ingrédient nanosilice)

Numéro et dénomination de la séquence d'usage		Description sommaire
Phase d'activité préparatoire du produit		
1*	Remplissage du distributeur avec la préparation (réalisé par un professionnel)	Le distributeur de boisson est régulièrement rechargé en préparation par un professionnel chargé de son entretien (étape ne concernant normalement pas le consommateur).
2*	Préparation du mélange (effectué par la machine)	Le distributeur prépare le produit par mélange de la préparation avec de l'eau chaude dans un gobelet à la demande du consommateur.
Phase d'utilisation du produit		
3	Consommation de la préparation	Ingestion du mélange.
Phase de post-application ou post-utilisation du produit		
-		
Phase d'élimination –recyclage – enlèvement du produit		
4	Elimination du gobelet	Le consommateur jette le gobelet comportant le reste de préparation non consommé dans une poubelle.

* séquences d'usage ne concernant pas le consommateur

4.3.3 Evaluation de l'exposition directe

Pour le scénario et l'unique séquence d'usage considérés, la voie orale est la plus pertinente et les autres voies d'exposition (respiratoire et cutanée) ne sont pas étudiées.

Les scores attribués à chacun des facteurs de l'évaluation du niveau d'exposition et leurs justifications sont indiqués dans le Tableau 21.

Tableau 21 : scores et poids d'incertitude déterminés pour chaque facteur du calcul des niveaux d'exposition dans le cadre de l'exemple 2 (consommation régulière d'une préparation contenant un ingrédient nanosilice) pour la séquence d'usage n°3 (consommation)

		Score											Poids d'incertitude			Justification			
		-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	0		1	2	
np								X								X			en raison de la concentration de nanomatériaux dans le produit (1%) et de la forme liquide de la matrice
Em					X												X		Score max On considère par hypothèse que le nanomatériau se libère facilement de sa matrice lors de la consommation
Tr	R																		Voie d'exposition non pertinente
	C																		Voie d'exposition non pertinente
	O				X											X			Transfert maximum (ingestion du produit)
Co	R																		Voie d'exposition non pertinente
	C																		Voie d'exposition non pertinente
	O							X								X			Durée d'exposition courte mais régulière (2 fois par jour)

* avec R : respiratoire ; C : cutanée, O : orale.

Les scores et poids d'incertitude par voie d'exposition calculés à l'aide de ces données sont reportés dans le Tableau 22.

Tableau 22 : résumé des scores et poids d'incertitude déterminés pour la voie d'exposition orale dans le cadre de l'exemple 2 (consommation régulière d'une préparation contenant un ingrédient nanosilice) pour la séquence d'usage n°3 (consommation)

	Voie respiratoire		Voie cutanée		Voie orale	
	Score	Poids d'incertitude	Score	Poids d'incertitude	Score	Poids d'incertitude
Np	-	-	-	-	3	0
Em	-	-	-	-	0	1
Tr	-	-	-	-	0	0
Co	-	-	-	-	3	0
Résultat	-	-	-	-	6	1
Score d'exposition : -		Score d'exposition : -		Score d'exposition : 6 ± 1		
Niveau d'exposition -		Niveau d'exposition -		Niveau d'exposition 3/4		

Le poids d'incertitude total estimé pour la voie orale permet de déterminer un bon niveau de confiance dans ces résultats d'évaluation de l'exposition et un intervalle de confiance faible autour du score de danger (± 1).

En reportant graphiquement ce score avec cet intervalle de confiance, on détermine un niveau d'exposition 3/4 pour cette voie d'exposition orale.

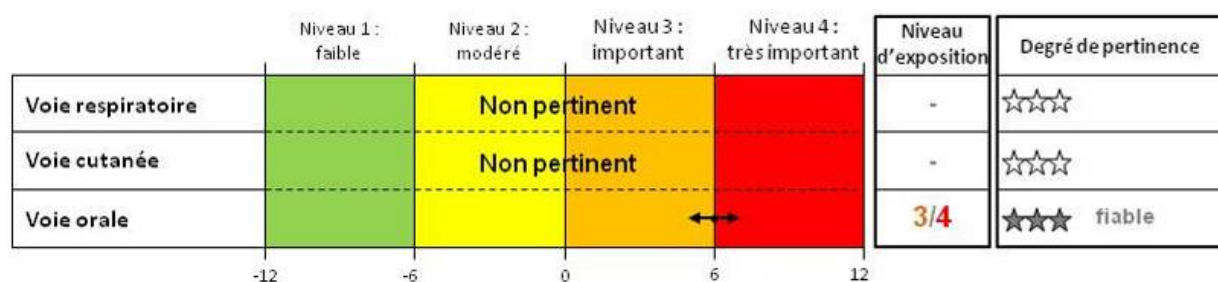


Figure 49 : résumé des niveaux d'exposition déterminés pour la séquence d'usage n°3 (consommation) de l'exemple 2 (consommation régulière d'une préparation contenant un ingrédient nanosilice)

4.3.4 Evaluation des effets toxiques

Aucun ingrédient de la préparation ou substance de l'emballage de ce nano-produit correspondant à une substance de type CMR n'a pu être identifié. S'agissant d'un produit alimentaire soumis à diverses réglementations visant à éviter la présence de substances dangereuses parmi les ingrédients et produits en contact alimentaire, il est très peu probable que de telles substances soient présentes.

Les matériaux proches ou parents considérés ne sont pas classés pour des effets de type CMR.

4.3.4.1 Voie orale (effets locaux et passage de la barrière biologique)

► Effets locaux

Aucune donnée spécifique au nanomatériau n'est disponible pour cette voie d'exposition.

Les données *in vitro* disponibles spécifiquement pour ce nanomatériau sont variables selon les lignées cellulaires utilisées. De manière plus globale, les données *in vitro* pour les silices amorphes synthétiques montrent quelques effets faibles mais ces résultats s'avèrent très variables, voire divergents. Ces nanomatériaux peuvent ainsi entraîner des effets cytotoxiques,

une génération d'espèces réactives de l'oxygène, et déclencher une réponse pro inflammatoire. Suivant ces considérations, le groupe de travail considère donc ces données *in vitro* comme controversées.

Au point de vue physico-chimique, ces nanomatériaux comportent une réactivité physicochimique faible. Sur la base de ce constat, on considère par conséquent les paramètres physico-chimiques comme limitant le danger.

► **Passage de la barrière biologique**

Aucune donnée spécifique au nanomatériau n'a été identifiée pour caractériser le passage de ce nanomatériau par voie orale.

4.3.4.2 Effets systémiques

Aucune donnée *in vivo* spécifique au nanomatériau étudié n'a été trouvée pour rendre compte de ses effets toxiques systémiques possibles.

Cependant, des travaux montrent pour des nanomatériaux proches une toxicité faible pour le foie après ingestion. Malgré ces données, le groupe de travail a considéré ces données comme peu applicables au nanomatériau étudié et considère qu'il y a donc absence de connaissances.

► **Effets mutagènes / génotoxiques et cancérogènes**

Des effets faibles (faible cytotoxicité, génération d'espèces réactives de l'oxygène et réponse pro-inflammatoire) sont observés *in vitro* pour ces nanomatériaux cependant sans aboutir à des effets adverses plus graves (mutagène, génotoxique ou cancérogène).

Le nanomatériau est considéré comme peu réactif sur le plan physicochimique.

► **Effets reprotoxiques**

La génération d'espèces réactives de l'oxygène constitue une étape importante dans un mécanisme possible d'atteinte reprotoxique. On considérera donc que les effets faibles observés *in vitro* (faible cytotoxicité, génération d'espèces réactives de l'oxygène et réponse pro-inflammatoire) peuvent également être considérés comme des effets faibles pour les effets reprotoxiques.

► **Autres effets (endocriniens, hépatotoxiques, immunotoxiques, neurotoxiques, etc.)**

Aucun autre effet n'est rapporté pour ce nanomatériau.

4.3.4.3 Bioaccumulation

Des données disponibles pour ce nanomatériau semblent indiquer l'absence de bioaccumulation chez le rat (exposition par gavage et par voie intraveineuse).

4.3.4.4 Synthèse et niveaux d'effets toxiques

L'analyse des effets toxiques pour la seule voie orale suivant les considérations précédentes est représentée de manière schématique dans la Figure 50 suivante :

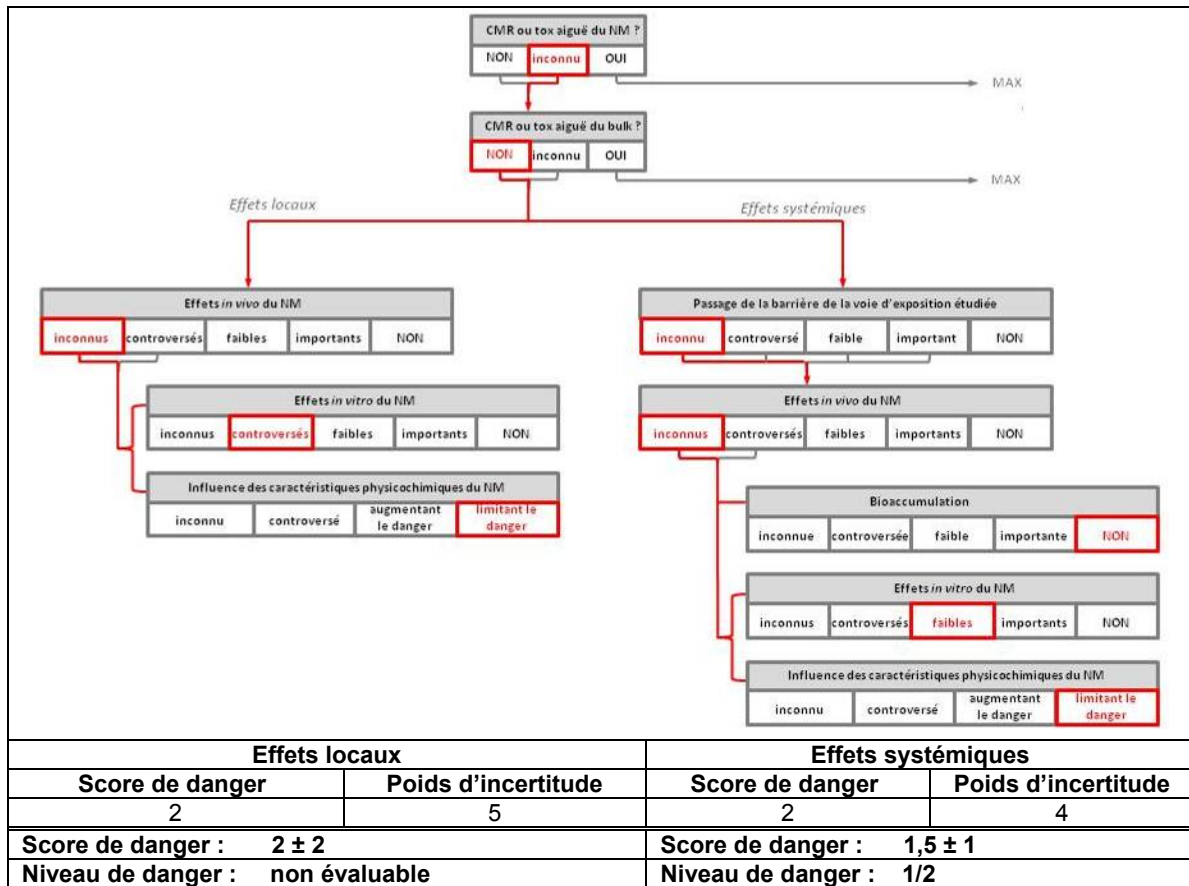


Figure 50 : schéma récapitulatif de l'analyse des effets toxiques pour la voie orale (exemple 2)

En raison de fortes lacunes de connaissances (pas de données *in vivo* spécifiques, données *in vitro* très controversées), le poids d'incertitude est très élevé pour les deux types d'effets évalués. En conséquence, l'intervalle de confiance sur les scores de danger est également élevé (± 2), rendant le niveau de danger pour les effets locaux non évaluable. Un niveau intermédiaire de danger 1/2 est déterminé pour les effets systémiques, mais ce résultat est considéré comme peu fiable.

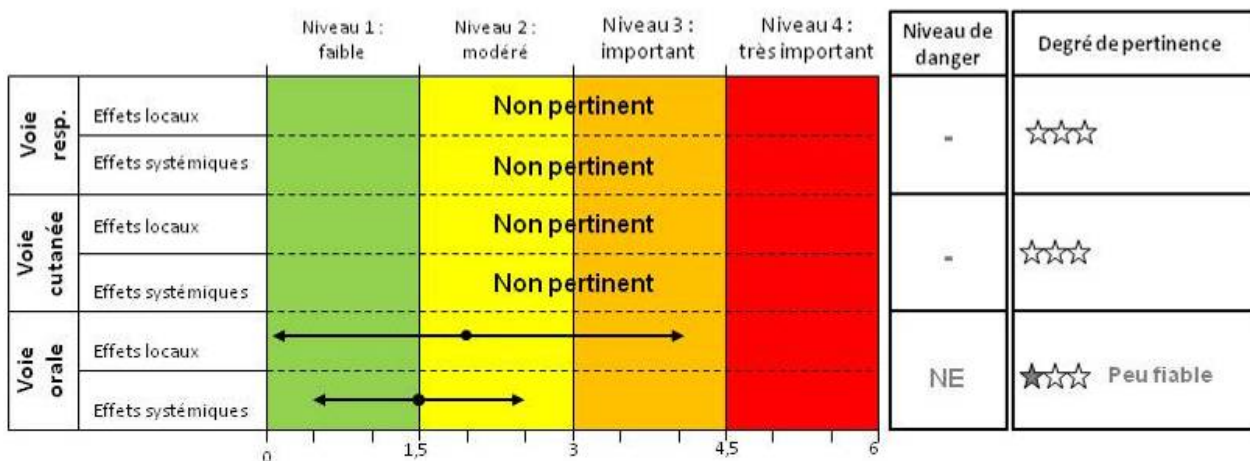


Figure 51 : résumé des niveaux de danger déterminés pour la séquence d'usage n°3 (consommation) de l'exemple 2

Le résultat le moins bon parmi ces deux types d'effets (évaluation non réalisable) est retenu pour caractériser le niveau de la voie d'exposition orale.

4.3.5 Evaluation des effets écotoxiques

L'analyse du scénario et des séquences d'usage permet de considérer l'atteinte des compartiments environnementaux terrestres et marins comme très peu probable, mais ne permet pas d'exclure *a priori* l'atteinte du troisième type d'écosystème (eau douce). L'évaluation des effets écotoxicologiques est donc effectuée uniquement pour ce dernier écosystème.

Aucune bioaccumulation de ce nanomatériau n'est observée pour les trois types de milieux considérés.

► Niveau trophique : producteurs

Effets court-terme

Une étude de toxicité aiguë pour une algue verte (*Pseudokirchneriella subcapitata*) effectuée suivant les lignes directrices OCDE aboutit à un résultat d'une EC₂₀ de 18,2 mg/l (traduite en surface de nanomatériau par litre de 3,77 m²/l). On considère, à l'aide de ce résultat, que l'EC₅₀ est comprise entre 10 et 100 mg/l (hypothèse protectrice), avec un fort poids d'incertitude lié à cette extrapolation.

Effets long-terme

Aucune donnée disponible.

► Niveau trophique : consommateurs

Des tests écotoxicologiques effectués sur des chironomes ne montrent pas d'effets à court terme (mortalité), ni d'effets sur la croissance de ces organismes pour des domaines de concentrations pertinents (long-terme).

► Niveau trophique : détritivores

Aucune donnée disponible.

► Synthèse des résultats pour le compartiment environnemental eau douce

Tableau 23 : résumé des scores et poids d'incertitude déterminés pour le compartiment eau douce dans le cadre de l'exemple 2 pour la séquence d'usage n°3 (consommation)

	Producteurs		Consommateurs		Détritivores		Ecosystème eau douce
	Court-terme	Long-terme	Court-terme	Long-terme	Court-terme	Long-terme	
Score de danger	2	4	0	0	3	4	4
Score d'incertitude	1	6	0	0	6	6	19

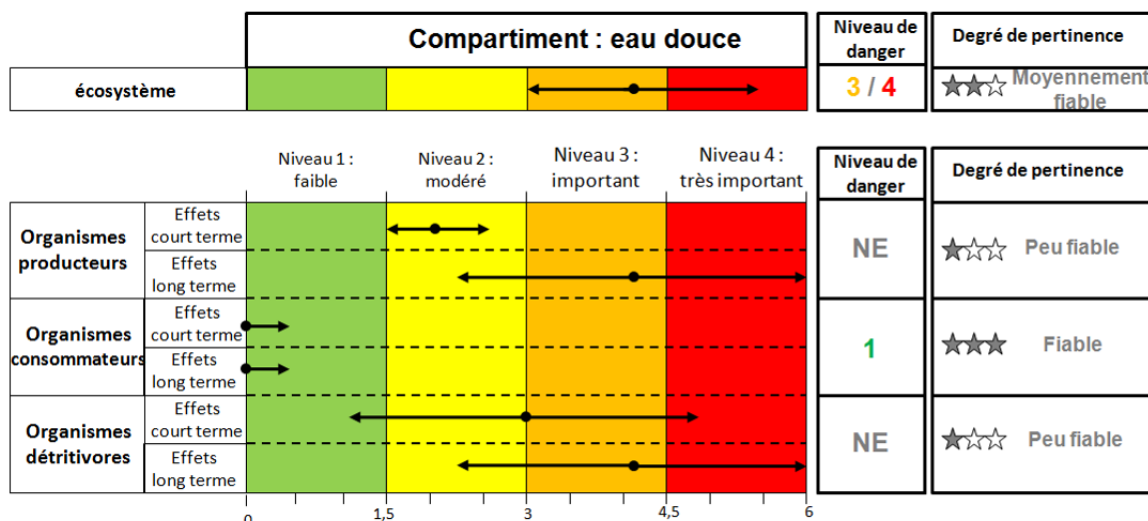


Figure 52 : résumé des niveaux de dangers écotoxicologiques pour le compartiment eau douce déterminés pour la séquence d'usage n°3 (consommation) de l'exemple 2

4.3.6 Synthèse des résultats et caractérisation des risques sanitaires

Pour cet exemple, seule la voie d'exposition orale s'est avérée pertinente à examiner. La combinaison du niveau d'exposition avec le niveau de danger évalué précédemment permet de déterminer le niveau de risques sanitaires individuels pour cette voie d'exposition.

Compte tenu des lacunes de connaissances relatives à la toxicité de ce nanomatériau par voie orale, notamment pour les effets locaux, le niveau de danger est indéterminé. Par conséquent, le niveau de risque est également indéterminé.



Figure 53 : détermination du niveau de risque sanitaire individuel pour la voie orale (exemple 2)

5 Conclusions

Les diverses sources d'information relatives à l'état du marché des produits de consommation contenant des nanomatériaux manufacturés (nano-produits) s'accordent, en dépit de la faible traçabilité de ces objets, pour esquisser l'image d'un marché très diversifié, aussi bien concernant les domaines d'application que la variété de produits différents existants par application, et dont l'évolution est rapide.

La progression des connaissances relatives aux risques liés aux usages de ces nano-produits s'est récemment accélérée en raison des efforts de recherche effectués et, notamment, aux actions européennes consacrées à ce sujet. Cependant, en plus de se confronter à une somme importante de lacunes de connaissance à combler en matière d'évaluation des risques, la dynamique d'acquisition de ces données entre directement en compétition avec celle de l'évolution (procédés de fabrication, caractéristiques, usages, etc.) de ces nano-produits sur le marché. Dans un tel contexte, de fortes incertitudes demeurent toujours quant à l'évaluation des risques liés à l'usage de ces produits.

En réponse à ces difficultés, plusieurs démarches alternatives d'évaluation des risques, spécifiquement développées pour les nanomatériaux, ainsi que des outils destinés à guider la gestion des risques dans un tel contexte d'incertitude, sont actuellement proposés.

Le groupe de travail a analysé en détail ces démarches. Cette étude a, d'une part, montré que peu d'entre elles sont effectivement adaptées à l'évaluation des risques liés à l'usage de nano-produits et, d'autre part, identifié des pistes d'amélioration.

Le groupe de travail a ensuite développé une méthode d'évaluation des niveaux de risques sanitaires et de dangers écotoxicologiques en s'appuyant sur cette analyse et en tentant d'apporter une solution pratique aux points critiques identifiés.

L'état actuel des connaissances ayant été estimé insuffisant pour pouvoir proposer une procédure d'estimation de la dispersion environnementale, la méthode aboutit à l'expression de niveaux de risques sanitaires individuels (interprétés par la combinaison de niveaux d'exposition et de danger) et de niveaux de dangers écotoxicologiques. Ces résultats se rapportent aux effets spécifiquement imputables aux nanomatériaux (et non aux autres substances présentes dans le produit le contenant) dans le cadre de l'usage de nano-produits. Les risques professionnels n'étant pas visés, le champ du cycle de vie auquel peut s'appliquer cette méthode exclut les phases de production du nano-produit et son traitement en fin de vie (élimination/recyclage).

Enfin, le fonctionnement de cette méthode d'évaluation est illustré à l'aide de deux exemples fictifs mais réalistes.

► **Description du fonctionnement de la méthode d'évaluation**

La démarche d'évaluation proposée se déroule en trois phases successives.

1) Analyse et détermination du ou des scénarios d'usage à considérer

Une fois l'objet de l'étude (nano-produit et usage envisagé) correctement spécifié par le demandeur, l'évaluateur effectue une analyse détaillée du nano-produit (caractéristiques physico-chimiques du nanomatériau, type de matrice, données toxicologiques et écotoxicologiques, etc.) et de son contexte d'utilisation (cycle de vie, usages, situations particulières, plausibilités des usages et mésusages, etc.). Ces informations pourront alors guider la construction d'un ou plusieurs scénarios d'usage pertinents à étudier. Un outil support est proposé pour aider l'évaluateur à mener à bien cette étape.

2) Estimation des niveaux d'exposition, de danger et de leurs degrés de pertinence associés

L'évaluateur répond à une liste de questions à renseigner pour chacune desquelles un choix de réponses possibles est préétabli (questionnaire à réponses fermées), cela pour chacun des modules suivants :

- exposition humaine directe ;
- effets toxicologiques ;
- effets écotoxicologiques.

En fonction des réponses apportées, un niveau d'exposition et de danger, ainsi qu'un degré de pertinence associé à ce résultat sont déterminés pour chacun de ces modules (approche semi-quantitative).

3) Interprétation et analyse des résultats

Les résultats obtenus relatifs aux expositions humaines et aux dangers toxicologiques sont interprétés en matière de niveaux de risque sanitaire et de degrés de pertinence associés. Les principales lacunes de connaissances sont identifiées.

► **Originalité et avantages de la méthode proposée**

Les principales améliorations apportées par cette méthode par rapport à d'autres existantes sont les suivantes :

- approche couplée produit-scénario : les résultats de l'évaluation se rapportent à un produit et à un scénario définissant précisément l'usage visé du produit. Le niveau d'exposition n'est donc pas estimé au regard d'un unique paramètre intrinsèque tel que, par exemple, le type de matrice du produit ;
- outil d'analyse et de construction de scénarios : un outil d'analyse du nano-produit et de ses usages est proposé pour aider à la construction de scénarios ;
- distinction des voies d'exposition / écosystèmes : les spécificités des voies d'exposition chez l'Homme (pour l'évaluation des niveaux d'exposition et de dangers toxicologiques) et des compartiments environnementaux (pour l'évaluation des dangers écotoxicologiques) sont considérées. Cette approche permet d'identifier éventuellement des dangers ou risques remarquables pour des voies d'exposition ou des écosystèmes non envisagés. Les modalités de gestion n'étant pas toujours identiques suivant les voies d'exposition ou les compartiments environnementaux, ce niveau de détail devrait par conséquent permettre d'optimiser la gestion des risques ;
- analyse de la pertinence des résultats : afin d'extraire de l'information de données alternatives lorsque seules celles-ci sont disponibles (par exemple combinaison de données *in vitro* avec des informations physicochimiques pertinentes à la place de données *in vivo*) tout en soulignant l'incertitude introduite par l'emploi de telles données, les résultats de l'évaluation sont assortis d'un degré de pertinence caractérisant le niveau de confiance à leur accorder ;
- identification des lacunes de connaissances : la méthode est construite de sorte à présenter de façon aussi transparente que possible les données utilisées et interprétées, les hypothèses formulées et le résultat de l'évaluation. Les points bloquants ou les principales incertitudes de l'évaluation sont ainsi rapidement identifiés.

Cette méthode pourra être utilisée dans le cadre d'un travail de catégorisation des couples nano-produits - usage à l'égard des risques sanitaires et des dangers écotoxicologiques pour :

- sélectionner ceux devant faire l'objet d'évaluations approfondies des risques ;
- permettre une comparaison de différents nano-produits destinés à un usage similaire ;
- orienter les efforts de recherche en vue de lever les incertitudes les plus pénalisantes.

Sa mise à disposition à travers la publication dans un document public sur le site de l'Anses devrait également apporter une aide substantielle aux diverses parties-prenantes concernées (industriels et ONG) en leur permettant notamment :

- d'identifier les paramètres à investiguer et à fournir aux autorités pour l'évaluation des risques ;
- d'anticiper les risques potentiels lors de la conception des nano-produits ;
- d'estimer les risques potentiels liés aux usages des nano-produits déjà sur le marché ;
- de définir les moyens de prévention appropriés afin de réduire les risques au niveau le plus bas raisonnablement possible.

► **Principales limites identifiées**

Les experts du groupe de travail attirent particulièrement l'attention sur le fait que l'utilisation de cette méthode d'évaluation sous sa version actuelle nécessite une expertise pluridisciplinaire (notamment expologie, toxicologie et écotoxicologie), et donc, l'appui de spécialistes de différentes disciplines. Fruit d'un travail collectif réalisé par un groupe restreint d'experts, elle constitue une première version qu'il conviendra de tester auprès d'un panel élargi d'experts puis d'affiner en fonction des retours d'expérience. D'ores et déjà, plusieurs pistes d'amélioration ont été identifiées par le groupe de travail dans ses recommandations.

Cette méthode alternative à l'absence de données conclusives pour l'évaluation des risques nanospécifiques de nano-produits génère des données destinées à fournir une aide à l'action dans un contexte de fortes incertitudes. Cependant, ces résultats ne sauraient se substituer à ceux issus d'une évaluation des risques des substances et produits réglementés. L'utilisateur est donc seul responsable des résultats qu'il génère à l'aide de cette méthode ainsi que de leurs interprétations.

Pour rappel, les données issues de cette évaluation se rapportent à une combinaison produit – scénario. Celles-ci ne peuvent donc pas être extrapolées à d'autres usages ou d'autres produits que ceux expressément étudiés au cours de cette évaluation.

Les effets (éco)toxicologiques recherchés se rapportent aux nanomatériaux inclus lors de la fabrication du nano-produit, et ne pourraient prendre en considération les modifications subies par le nanomatériau au sein de la matrice du produit. En outre, ses effets sont étudiés indépendamment de ceux des autres substances présentes par ailleurs dans ce même produit. Ainsi, les possibles interactions de ces nanomatériaux avec ces substances (effets cocktails) ne sont pas prises en compte.

► **Travaux complémentaires nécessaires**

La mise au point de construction méthodologique par un groupe d'experts réclame nécessairement une phase de validation. Cette étape vise à vérifier la pertinence du produit de ce travail et à apporter des remarques correctives pour l'affiner si besoin. Pour la mener à bien, plusieurs pistes d'organisation ont été identifiées :

- **tests pour des usages de nanomatériaux ou nano-produits ayant déjà fait l'objet d'études d'évaluation de risques** : cette piste consiste à dérouler la méthode pour des nanomatériaux ou nano-produits déjà étudiés et à vérifier la cohérence des résultats avec les connaissances disponibles ;
- **tests auprès d'experts externes au groupe de travail** : il s'agit ici de diffuser la méthode d'évaluation produite dans le cadre de ces travaux auprès d'experts externes au groupe de travail, afin d'obtenir en retour un avis éclairé sur ce produit méthodologique ;
- **acquisition de retours d'expérience** : après sa première mise en application, la méthode pourra être améliorée grâce aux retours d'expérience. Un suivi régulier permettra ainsi d'affiner la méthode en intégrant les observations identifiées.

Ces trois pistes complémentaires s'inscrivent dans des phases d'applications différentes (respectivement : durant sa conception, en fin de travaux avant mise en application et durant sa mise en application). Suivant la complexité du système et l'état des connaissances disponibles, la phase de validation peut s'effectuer suivant l'une de ces pistes ou par une combinaison d'entre elles.

Il a été décidé de tester cette méthode sur divers exemples durant le temps imparti à ces travaux d'expertise (voir chapitre 4), puis de faire tester ce produit méthodologique par divers experts appartenant à d'autres collectifs de l'Anses (CES « Agents physiques, nouvelles technologies et grands aménagements » et GT « nanomatériaux & santé »).

En complément, ces tests devront se poursuivre notamment *via* :

- l'audition de divers experts internationaux invités à formuler leurs observations sur la méthode proposée pour validation ;
- par le recueil systématique des retours d'expérience en vue de l'amélioration de la méthode.

6 Recommandations du groupe de travail

➤ Phase de tests et d'ajustement de la méthode d'évaluation

Les experts du groupe de travail soulignent que ces travaux méthodologiques, fruits d'un travail collectif réalisé par un groupe donné d'experts, constituent la première version d'une méthode d'évaluation des risques liés à l'usage de nano-produits.

Compte tenu de la complexité du sujet et du contexte d'évolution rapide des connaissances relatives à l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux, le groupe de travail recommande :

- d'organiser à la suite de la publication de ces travaux une **phase de consultation et de test** afin d'ajuster notamment les scores et poids d'incertitude ;
- la mise en place d'une organisation au sein de l'Anses permettant de **collecter et de centraliser les divers retours d'expériences** conséquentes aux futures utilisations de cette méthode, que celles-ci proviennent de travaux institutionnels (Anses, services techniques décentralisés des ministères, autres organismes scientifiques étrangers chargés de l'évaluation des risques, *etc.*) ou soient issues d'initiatives privées d'autres parties-prenantes (industries, organisations non gouvernementales, bureaux d'études, *etc.*) ;
- de prévoir une **mise à jour régulière** de cette méthode en considération des retours d'expérience collectés et l'avancée des connaissances scientifiques relatives aux nanomatériaux.

Suivant cette orientation, le groupe de travail recommande de mettre à disposition en complément de ce rapport :

- un **mode d'emploi synthétique de la démarche d'évaluation** ;
- **une version du rapport en anglais** ;
- **une application informatique** de cette méthode.

cela dans le double objectif de :

- faciliter techniquement l'application de la méthode d'évaluation et donc de promouvoir son utilisation par divers acteurs ;
- rendre ces travaux accessibles aux experts non francophones et leur permettre ainsi de contribuer à l'amélioration progressive de la méthode.

Enfin, le groupe de travail suggère d'entamer un **travail de réflexion approfondie relatif à l'utilisation des données issues de cette méthode pour la gestion des risques** (étiquetage, appui au système REACH, *etc.*), impliquant conjointement l'Anses, chargée de l'évaluation des risques, et les ministères chargés de leur gestion, cela afin :

- de définir le périmètre d'application de gestion qu'autorise la portée des résultats produits par cette méthode ;
- d'optimiser, au besoin, l'outil d'évaluation en vue des finalités de gestion attendues et donc d'en améliorer l'efficacité.

➤ Pistes d'amélioration identifiées pour la méthode d'évaluation

Compte tenu de l'intérêt en matière de gestion de disposer d'estimation de niveaux de risques écotoxicologiques mais aussi de pouvoir caractériser l'exposition humaine indirecte (exposition aux nanomatériaux disséminés dans les compartiments environnementaux), le groupe de travail

recommande de **poursuivre les efforts consacrés au développement d'un module permettant d'estimer des niveaux de dispersion environnementale des nanomatériaux.**

Considérant la large diversité de données disponibles en qualité, utilité et résultats parfois controversés, et ainsi la difficulté récurrente à les interpréter pour nourrir la méthode d'évaluation, le groupe de travail recommande :

- l'**établissement de règles de sélection des données bibliographiques** à retenir pour l'évaluation ;
- et la mise au point d'une **règle d'interprétation des données**, basée par exemple sur le poids de la preuve, afin de fournir à l'évaluateur un cadre sur lequel s'appuyer pour qualifier à chaque étape les données ainsi retenues et nourrir la méthode d'évaluation en conséquence.

De telles réflexions émergent actuellement sur le sujet de la nanotoxicologie (Hristozov, Zabeo *et al.* 2014; Roguet, Piotrowski *et al.* 2013).

Considérant le frein à l'évaluation que constitue pour de nombreuses organisations le recours systématique et nécessaire à des spécialistes de multiples disciplines pour collecter et interpréter les données entrantes, le groupe de travail suggère l'**élaboration d'une base de données** en appui à l'utilisation de la méthode d'évaluation. Destinée à regrouper dans des fiches synthétiques, élaborées à partir des publications scientifiques, les données existantes tant sur l'exposition potentielle à un nanomatériau issu d'un nano-produit dans le cadre d'un scénario fixé, qu'à la toxicologie et l'écotoxicologie de ce nanomatériau. Cette base de données permettrait pour un utilisateur d'accéder (à l'aide de mots clés relatifs aux nano-produits, aux nanomatériaux et aux scénarios) aux données de la littérature sur un domaine précis et, sur la base des fiches synthétiques, de pouvoir juger de l'extrapolation de ces résultats à son propre cas.

➤ Amélioration des connaissances

Considérant les lacunes actuelles de connaissances, le groupe de travail recommande :

- s'agissant des expositions :
 - de mettre au point des méthodes de référence pour la caractérisation des émissions de nanomatériaux issus des nano-produits sous contraintes d'usage et en fin de vie (combustion, mise en décharge, *etc.*) ;
 - de comprendre le devenir et le comportement (agglomération, transports physique et trophique, persistance, *etc.*) des nanomatériaux susceptibles d'être relargués dans l'environnement ;
 - d'étudier les filières de fin de vie des nano-produits : recyclage, stockage, incinération, mise en décharge, *etc.*
- s'agissant de la dangerosité des nanomatériaux :
 - de déterminer la toxicité et l'écotoxicité des nanomatériaux susceptibles d'être émis réellement par les nano-produits, à travers les relations niveaux d'exposition / effets, notamment pour des doses correspondant à des scénarios d'exposition appropriés ;
 - de poursuivre les efforts de recherche sur les points clés identifiés en toxicologie pour les nanomatériaux, à savoir la toxicocinétique, la détermination des mécanismes d'actions (permettant notamment la compréhension des interactions entre des nanoparticules parfaitement caractérisées et les biomolécules, nutriments, xénobiotiques) et l'étude des effets *in vivo* liés à des expositions aiguës et multiples incluant les marqueurs de l'inflammation, le stress oxydant et la prolifération cellulaire, avec pour objectif à terme la mise en œuvre de modèles prédictifs de substitution à l'expérimentation animale ;

- d'étudier les effets des nanomatériaux dans l'environnement au moyen d'organismes présentant des modes d'alimentation différents et en prenant en compte les mécanismes de bioaccumulation, de bioamplification et d'interaction avec les autres contaminants ;
- de poursuivre les efforts de recherche cherchant à déterminer les relations structure - activité des nanomatériaux.

7 Bibliographie

Anses (2010) Evaluation des risques liés aux nanomatériaux pour la population et pour l'environnement.

Anses (2011) Développement d'un outil de gestion graduée des risques spécifique au cas des nanomatériaux. Anses.

Boize M, Borie A-I, Landrin A, Papadopoulo M, Boulch DL, Richard R (2008) Pertinence de l'analyse de cycle de vie (ACV) pour l'évaluation des impacts sanitaires : comparaison avec l'évaluation quantitative des risques sanitaires (EQRS). *Environnement, Risques & Santé* **7**(4), 265-277.

Brooke IM (1998) A UK Scheme to Help Small Firms Control Health Risks from Chemicals: Toxicological Considerations. *Annals of Occupational Hygiene* **42**(6), 377-390.

Brouwer DH (2012) Control Banding Approaches for Nanomaterials. *Annals of Occupational Hygiene* **56**(5), 506-514.

BSI (2007) Nanotechnologies – Part 2: Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials. British Standards Institution, No. PD 6699-2:2007.

Card JW, Magnuson BA (2010) A Method to Assess the Quality of Studies That Examine the Toxicity of Engineered Nanomaterials. *International Journal of Toxicology* **29**(4), 402-410.

Cherrie JW, Schneider T (1999) Validation of a New Method for Structured Subjective Assessment of Past Concentrations. *The Annals of Occupational Hygiene* **43**(4), 235-245.

DuPont (2007) Nanorisk Framework.

Hansen SF, Baun A, Alstrup-Jensen K (2011) NanoRiskCat—a conceptual decision support tool for nanomaterials. Danish Ministry of the Environment.

Hansen SF, Michelson ES, Kamper A, Borling P, Stuer-Lauridsen F, Baun A (2008) Categorization framework to aid exposure assessment of nanomaterials in consumer products. *Ecotoxicology* **17**(5), 438-447.

Hristozov DR, Zabeo A, Foran C, Isigonis P, Critto A, Marcomini A, Linkov I (2014) A weight of evidence approach for hazard screening of engineered nanomaterials. *Nanotoxicology* **8**(1), 72-87.

Hunt G, Riediker M (2011) Building expert consensus on problems of uncertainty and complexity in nanomaterial safety. *Nanotechnology Perceptions*(7), 82-98.

Jensen P, O'Brien D (1993) Industrial hygiene. In 'Aerosol measurement—principles, techniques and applications.' Ed. WKA B PA) pp. 537–59. (Van Nostrand Reinhold: New York)

Kuhlbusch T, Asbach C, Fissan H, Göhler D, Stintz M (2011) Nanoparticle exposure at nanotechnology workplaces: a review. *Part Fibre Toxicol* **8**(1).

Linkov I, Bates ME, Trump BD, Seager TP, Chappell MA, Keisler JM (2013) For nanotechnology decisions, use decision analysis. *Nano Today* **8**(1), 5-10.

LuxResearch (2005) A prudent approach to nanotech environmental, health, and safety risks New York.

Maidment SC (1998) Occupational Hygiene Considerations in the Development of a Structured Approach to Select Chemical Control Strategies. *Annals of Occupational Hygiene* **42**(6), 391-400.

Marquart H, Heussen H, Feber ML, Noy D, Tielemans E, Schinkel J, West J, Schaaf DVD (2008) 'Stoffenmanager', a Web-Based Control Banding Tool Using an Exposure Process Model. *Annals of Occupational Hygiene* **52**(6), 429-441.

Maynard AD (2007) Nanotechnology: The Next Big Thing, or Much Ado about Nothing? *Annals of Occupational Hygiene* **51**(1), 1-12.

Nanex (2010) Development of Exposure Scenarios for Manufactured Nanomaterials.

NAS (1983) 'Risk Assessment in the Federal Government : Managing the Process.' (National Research Council: Washington, DC)

Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J (2007) Concepts of Nanoparticle Dose Metric and Response Metric. *Environmental Health Perspectives* **115**(6).

OFSP (2013) Precautionary matrix for synthetic nanomaterials.

Olabarrieta J, Zorita S, Peña I, Rioja N, Monzón O, Benguria P, Scifo L (2012) Aging of photocatalytic coatings under a water flow: Long run performance and TiO₂ nanoparticles release. *Applied Catalysis B: Environmental* **123–124**, 182-192.

Paik SY, Zalk DM, Swuste P (2008) Application of a Pilot Control Banding Tool for Risk Level Assessment and Control of Nanoparticle Exposures. *Annals of Occupational Hygiene* **52**(6), 419-428.

Roguet T, Piotrowski A, Tossa P (2013) Méthode de cotation pour le criblage des publications en nanotoxicologie. *Environnement, Risques & Santé* **12**(6), 501-507.

Sadrieh N, Wokovich AM, *et al.* (2010) Lack of Significant Dermal Penetration of Titanium Dioxide from Sunscreen Formulations Containing Nano- and Submicron-Size TiO₂ Particles. *Toxicological Sciences* **115**(1), 156-166.

Sicard Y, Vendel J, Tardif F Nanoproduct simplified direct exposure assessment toolkit. In 'Nanosafe 2012', 13-15 Nov 2012 2012, Grenoble,

Tielemans E, Noy D, Schinkel J, Heussen H, Schaaf DVD, West J, Fransman W (2008) Stoffenmanager Exposure Model: Development of a Quantitative Algorithm. *Annals of Occupational Hygiene* **52**(6), 443-454.

Tran CL, Hankin SM, Ross B, Aitken RJ, Jones AD, Donaldson K, Stone V, Tantra R (2008) An outline scoping study to determine whether high aspect ratio nanoparticles (HARN) should raise the same concerns as do asbestos fibres. *IOM Report on Project CB0406, Edinburgh, UK.*

Van Landuyt KL, Hellack B, Van Meerbeek B, Peumans M, Hoet P, Wiemann M, Kuhlbusch TAJ, Asbach C (2014) Nanoparticle release from dental composites. *Acta Biomaterialia* **10**(1), 365-374.

Zalk DM, Paik SY, Swuste P (2009) Evaluating the Control Banding Nanotool: a qualitative risk assessment method for controlling nanoparticle exposures. *Journal of Nanoparticle Research* **11**(7), 1685-1704.

ANNEXES

Annexe 1 : texte de l'autosaisine



Maisons-Alfort, le

- 1 OCT. 2010

AUTOSAISINE

Relative à l'« élaboration d'un outil d'évaluation simplifiée des risques sanitaires et environnementaux pour les produits contenant des nanomatériaux manufacturés »

L'Anses peut se saisir elle-même de toute question entrant dans son champ de compétence (article R. 1336-16 du code de la santé publique).
Le présent document décrit les questions posées et les principales modalités en lien dans le cadre d'une autosaisine.

Thématiques et objectifs :

La finalité de l'autosaisine proposée réside dans la construction d'un outil d'évaluation des risques nanospécifiques des produits de consommation contenant des nanomatériaux manufacturés, destiné à appuyer la gestion des risques de ces produits.

Appliqué à un produit et un scénario donné, cet outil devrait permettre de calculer des « scores » se rapportant à la fois à l'évaluation des risques sanitaires pour la population générale, à l'évaluation des risques environnementaux mais aussi aux niveaux d'incertitude associés à ces évaluations, constituant les niveaux de confiance respectifs à accorder à ces résultats.

Contexte de l'autosaisine :

Le rapport de l'Afset « Évaluation des risques liés aux nanomatériaux pour la population générale et pour l'environnement », publié le 24 mars 2010, ainsi que le rapport de l'Afssa « Nanotechnologie et nanoparticules dans l'alimentation humaine et animale », publié en mars 2009, ont clairement mis en lumière d'une part la forte incertitude scientifique concernant les risques potentiels associés aux produits finis contenant des nanomatériaux manufacturés et, d'autre part, le manque de traçabilité de la filière « nanomatériaux », rendant l'évaluation de l'exposition de la population à ces objets extrêmement complexe. Il est donc important, dans ce contexte d'incertitude, de renforcer rapidement les connaissances disponibles.

Questions sur lesquelles portent les travaux d'expertise à mener :

Les connaissances lacunaires actuelles pour les produits finis et les nanomatériaux intégrés ne permettent pas pour le moment d'aboutir à une évaluation quantitative des risques nanospécifiques. Cependant, le groupe de travail constitué pour répondre à la saisine « nanomatériaux et produits de consommation » s'était attaché à construire une ébauche d'outil d'évaluation permettant de hiérarchiser les risques nano-spécifiques, en suivant une échelle de cotation simplifiée (petit nombre de niveaux). Cette classification des risques peut s'effectuer

1/3

sur la base d'un score de risque calculé de manière explicite à partir d'un nombre de paramètres caractérisant distinctement le niveau de danger et le niveau d'exposition associés à chacune des étapes étudiées du cycle de vie du produit.

Compte tenu des incertitudes relatives à la caractérisation des risques et à leur quantification, la prise en compte de critères permettant de qualifier les équilibres bénéfiques / risques et la notion d'utilité des produits devraient également être recherchées à travers cet outil, pour mieux documenter les enjeux associés à l'utilisation du nanomatériau dans le produit considéré.

Ainsi, l'idéal serait de concevoir un outil capable de considérer l'ensemble des paramètres listés par le document Nano Risk Framework¹ dans un cadre méthodologique apparenté à celui proposé par la grille de cotation des offices fédéraux suisses² (questionnaire dont les réponses sont associées à un score) et dont le résultat final, présenté sous forme synthétique et intuitive proche de celle du document Lux Research³, se rapporte à l'intégralité de la partie du cycle de vie étudié.

Sur le modèle de la grille suisse, le groupe de travail avait orienté ses efforts vers la conception d'une grille de cotation permettant de calculer un score de risques nano-spécifiques pour des produits de consommation. Ce score de risque est objectivé sur la base d'un algorithme intégrant les paramètres identifiés dans le référentiel présenté ci-dessus. La sélection initiale d'un modèle reposant sur une grille à réponses fermées, c'est-à-dire proposant pour chaque question un choix parmi des réponses préétablies associé à un score de risque, s'explique essentiellement par la nécessité de cadrer objectivement les réponses apportées, et donc de limiter l'aspect subjectif de l'évaluation.

La conception d'un outil opérationnel requiert par conséquent l'établissement de seuils quantitatifs ou qualitatifs pertinents pour ces paramètres qu'il convient ensuite d'associer à des scores représentatifs du niveau de risque, ainsi que l'élaboration d'un algorithme permettant de combiner et pondérer l'ensemble de ces données pour calculer un score de risque global du scénario.

Cette contrainte méthodologique d'examen des paramètres ciblés a permis d'engager une réflexion particulièrement enrichissante sur l'état actuel des connaissances des corrélations entre les paramètres et les effets et leur portée dans le cadre de l'évaluation des risques nano-spécifiques.

Malgré l'état avancé des discussions nécessaires à sa conception, cet outil n'a pas été finalisé, en raison notamment de l'ampleur du travail à réaliser dans un temps imparti très court. Rappelons que la vérification de la cohérence de l'algorithme de la grille de cotation suisse, malgré le faible nombre de paramètres considérés, a sollicité les compétences d'un expert statisticien externe en appui au groupe d'experts en charge de sa réalisation.

Enfin, les prochains résultats issus des travaux de l'OCDE sur plus de 14 nanomatériaux apporteront certainement des éléments d'information cruciaux à ces réflexions. Il apparaît donc important de reprendre ces travaux pour concevoir un outil abouti.

Dans son avis sur « nanomatériaux et produits de consommation » du 24 mars 2010, l'Afsset a proposé de continuer ces travaux et ainsi construire une méthode simplifiée d'évaluation des risques de ces produits résultant d'expositions environnementales et, le cas échéant, alimentaires. Un tel outil devrait notamment permettre aux organismes gestionnaires des risques de fonder leurs décisions sur la base des connaissances scientifiques actuelles en intégrant, autant que faire se peut, des éléments plus qualitatifs permettant de comparer des bénéfices et des risques en relation avec l'utilité des produits considérés.

¹ Dupont, Environmental Defense. (2007). Nano Risk Framework.

² FOPH-FOEN. (2008). La grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques.

³ Lux Research. (2005). Do nanoparticles present ecotoxicological risks for the health of the aquatic environment? New-York: Lux Research.

Autosaisine de l'Anses

« outil ERS nanomatériaux »

L'approche semi quantitative d'évaluation des risques de la méthodologie mise en œuvre devra principalement s'appuyer sur l'utilisation, en entrée de cet outil, des paramètres propres au nanomatériau issu du produit étudié (59 paramètres OCDE : caractérisation, données toxicologiques et écotoxicologiques) et des paramètres relatifs à l'exposition présumée. Bien préparée, cette méthodologie permettra d'exploiter et de donner un sens aux futures données en provenance des multiples projets internationaux en cours (OCDE, Nanogénotox, etc.) qui viendront nourrir la grille d'évaluation des risques.

En termes de cycle de vie, l'application de la grille d'évaluation des risques ainsi conçue devrait se restreindre à la partie du cycle débutant dès la sortie du produit fini concerné de son unité de fabrication jusqu'à la fin de vie (élimination/recyclage).

Les produits finis demandant une gestion spécifique des risques (applications médicales par exemple) seraient à exclure du champ d'application envisagé.

Dans le domaine de l'alimentation, les données d'exposition pourront être abordées à travers les études INCA mais la limite majeure à une évaluation de risque est l'absence de données sur la biodistribution à partir de la voie digestive.

Les réflexions et travaux sur ce thème ayant déjà été entamés au cours de la précédente saisine, il apparaît souhaitable que l'Anses s'autosaisisse pour la construction de cet outil. L'obtention d'un avis favorable de la part du conseil scientifique (CS) constitue une des premières étapes administratives clés du processus à engager.

Durée prévisionnelle de l'expertise :

Sur le plan pratique, l'autosaisine devrait donner lieu à un travail d'expertise collective (groupe de travail) d'une durée d'environ un an et demi à 2 ans. Le travail ayant été débuté lors de la saisine précédente, l'appel à candidature d'experts pourra s'appuyer en bonne partie sur les experts de ce précédent groupe de travail.

Le Directeur général



Marc Mortureux

3/3

Annexe 2 : caractérisation des paramètres physicochimiques des nanomatériaux et utilité pour l'évaluation des risques

L'évaluation de l'impact des nanomatériaux sur la santé et l'environnement passe par leur caractérisation physicochimique. De nombreuses listes ont été proposées et la réflexion est ici basée en particulier sur celle de l'ISO³⁵, qui a l'avantage de se focaliser sur un nombre restreint (8) de paramètres *a priori* relativement accessibles à la mesure :

Apparence :

- 1/ Taille des particules / distribution granulométrique
- 2/ État d'agglomération / agrégation dans le milieu considéré
- 3/ Forme
- 4/ Surface spécifique

« Constitution » :

- 5/ Composition et pureté
- 6/ Chimie de surface (composition chimique de surface)

Interactions :

- 7/ Charge de surface (charge superficielle)
- 8/ Solubilité / dispersibilité

L'utilité première de la caractérisation de ces paramètres est l'identification correcte du nanomatériau, souvent simplement décrit par sa composition chimique principale (dioxyde de titane, nanotube de carbone, polymère, etc.) en laissant de côté les revêtements, fonctionnalisations ou variations morphologiques. Dans un second temps, ces données de caractérisation permettent d'alimenter une discussion d'évaluation du risque par analogie avec d'autres matériaux pour lesquels des effets sur la santé et l'environnement sont déjà décrits.

L'objectif de cette annexe est de décrire les techniques généralement mises en œuvre pour caractériser ces paramètres et d'en mettre en évidence les avantages et inconvénients. Cette analyse est basée sur le document « *Guidance for Notifiers Handbook / Requirements for notification of new industrial nanomaterials* »³⁶ du *National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme* (NICNAS) qui a déjà dressé un état des lieux intéressant, et complétée par des données expérimentales issues des travaux réalisés par un expert appartenant à ce groupe de travail dans le cadre du Centre inter-universitaire de recherche et d'ingénierie des matériaux (CIRIMAT - UMR CNRS 5085).

Ce document n'est pas destiné à décrire en détail les différentes techniques de caractérisation mises en œuvre, mais seulement à mettre en lumière leurs limitations tout en rappelant l'utilité de ces caractérisations pour l'évaluation des risques. Il ne liste pas non plus toutes les méthodes existantes permettant de réaliser la mesure des paramètres considérés mais il se limite au plus couramment recommandés

Le document du NICNAS recommande, à très juste titre, dans tous les cas de décrire avec précision les protocoles de préparation des échantillons ainsi que les conditions dans lesquelles

³⁵ ISO/PDTR 13014 Nanotechnologies - Guidance on physicochemical characterization for manufactured nano-objects submitted for toxicological testing

³⁶ <http://www.nicnas.gov.au/regulation-and-compliance/nicnas-handbook/handbook-appendixes/guidance-and-requirements-for-notification-of-new-chemicals-that-are-industrial-nanomaterials>

les mesures sont réalisées : méthode de dispersion (éventuellement ajout de tensioactif), pH, force ionique, composition du milieu de dispersion, température, pression, etc.

1 Taille des particules / distribution de taille granulométrique

1.1 Utilité pour l'évaluation des risques

La taille constitue un paramètre critique pour les nanomatériaux puisque c'est leur petite taille qui impacte toute une série de caractéristiques qui imposent de réévaluer le risque par rapport au matériau parent (*bulk*, lorsqu'il existe). Une diminution de la dimension particulaire entraîne des modifications importantes au niveau de la pénétration par les voies respiratoires, la translocation d'un compartiment biologique à l'autre (toxicocinétique), la solubilité pour les matériaux solubles et enfin de la réactivité (augmentation de la surface accessible). L'importance de la taille en ce qui concerne le potentiel toxique d'un nanomatériau est à mettre en relation avec la surface spécifique et la réactivité.

Par ailleurs, les particules se présentent rarement sous forme par exemple d'une poudre composée de particules identiques et de dimension bien déterminée (distribution monomodale), mais elles constituent plus généralement un ensemble de particules de tailles différentes, ce qui fait de la distribution des tailles un paramètre primordial pour caractériser un matériau.

1.2 Limites analytiques

Techniques recommandées : DLS³⁷, MEB³⁸, MET³⁹.

On peut aussi mentionner la granulométrie laser. Pour les aérosols, sont également utilisés, parmi d'autres méthodes adaptées, les SMPS⁴⁰ et FMPS⁴¹.

► Diffusion dynamique de la lumière (DLS)

Lorsque la lumière d'un laser atteint des petites particules, elle diffuse (diffusion élastique de Rayleigh) dans toutes les directions. La variation de l'intensité de la lumière diffusée par les particules à un angle donné (90° typiquement) au cours du temps vient du fait que les particules dans un liquide sont soumises au mouvement Brownien à cause de l'agitation thermique. La distance entre diffuseurs (concentration locale) varie donc en permanence. Il en résulte des interférences constructives ou destructives et l'intensité totale mesurée contient des informations sur la vitesse de mouvement des particules. Un traitement mathématique des données permet de calculer le diamètre hydrodynamique, c'est-à-dire le diamètre d'une sphère théorique qui aurait le même coefficient de diffusion que la particule considérée. L'analyse des données donne enfin le profil de distribution des tailles de particules de l'échantillon, en nombre, volume ou intensité.

Cette technique, basée sur la diffusion de la lumière, est « aveuglée » par les particules les plus grosses qui masquent très rapidement les plus petites. **Elle est très adaptée dans le cas de dispersions monomodales** (une seule population de particules, avec une distribution gaussienne) et donne dans ce cas des résultats très reproductibles (Roebben *et al.* 2011 ; Lamberty *et al.* 2011). **En revanche, dans le cas d'échantillons comportant soit plusieurs populations de nanoparticules, soit des agrégats / agglomérats de nanoparticules, les résultats peuvent être relativement variables.** Les mesures de DLS sont généralement réalisées en quelques minutes au minimum et imposent donc une stabilité du milieu pendant cette durée (absence de sédimentation, taille constante des particules). Les modèles d'analyse courants sont valables uniquement dans le cas de particules sphériques. Tout écart (particules aciculaires

³⁷ Diffusion Light Scattering : diffusion dynamique de lumière.

³⁸ Microscopie électronique à balayage.

³⁹ Microscopie électronique en transmission.

⁴⁰ Scanning Mobility Particle Sizer : spectromètre de mobilité électrique.

⁴¹ Fast Mobility Particle Sizer Spectrometer : spectromètre de mobilité électrique.

ou présentant un facteur de forme important) conduit à une erreur importante (par exemple, cette méthode est tout à fait inadaptée dans le cas des NTC).

Les nanomatériaux sont analysés en suspension dans un liquide transparent. La concentration doit être suffisamment faible pour ne pas obscurcir le faisceau Laser (ce qui limite la gamme de concentration dans laquelle on peut travailler, en particulier pour les nanomatériaux carbonés (noirs) qui forment des suspensions opaques même à très faible concentration).

La préparation de suspensions implique généralement **l'utilisation d'ultrasons** pour disperser l'échantillon. Les ultrasons peuvent être générés par une cuve à ultrasons ou une sonde à ultrasons, plongée directement dans le milieu à disperser (contrairement aux cuves) ; dans ce dernier cas, la puissance est généralement bien supérieure (quelques centaines de watt). Dans tous les cas, la dispersion aux ultrasons conduit à un échauffement de la suspension, qui peut localement être très important. Cette dispersion **peut conduire à désagglomérer les nano-objets (ce qui fausse la mesure de l'échantillon initial) voire les casser dans le cas des NTC**. Dans ces cas plus rares et pour des durées de traitement prolongées, une réagglomération est aussi possible. Il ne faut pas non plus oublier que les ultrasons sont couramment utilisés en chimie pour accélérer certaines réactions chimiques (sonochimie) et que dans certains cas particuliers, on ne peut pas exclure certaines modifications chimiques. **De plus, se pose ensuite un problème de prélèvement, en particulier dans le cas de suspensions instables** : en cas de sédimentation rapide (quelquefois en quelques secondes), l'opérateur (qui prélève généralement à la pipette Pasteur) peut artificiellement sélectionner certaines populations en fonction de la hauteur à laquelle il effectue son prélèvement. La stabilité des suspensions dépend fortement de la charge de surface et donc du milieu et de la chimie de surface des nano-objets.

► **Microscopie électronique à balayage (MEB)**

Lors d'une observation au MEB, un faisceau d'électrons balaye la surface de l'échantillon à analyser qui, en réponse, réémet certaines particules ou rayonnements (électrons, rayons X). Ces émissions sont analysées par différents détecteurs qui permettent de reconstruire une image de la surface en mode topographique ou chimique (cartographie).

Les échantillons sont généralement observés sous vide, sous forme sèche après dépôt sur un substrat dédié. Il existe des microscopes dits « environnementaux » capables de travailler sur des matériaux humides ou congelés (cryo) mais ils sont beaucoup moins accessibles et ne sont donc pas utilisés en routine.

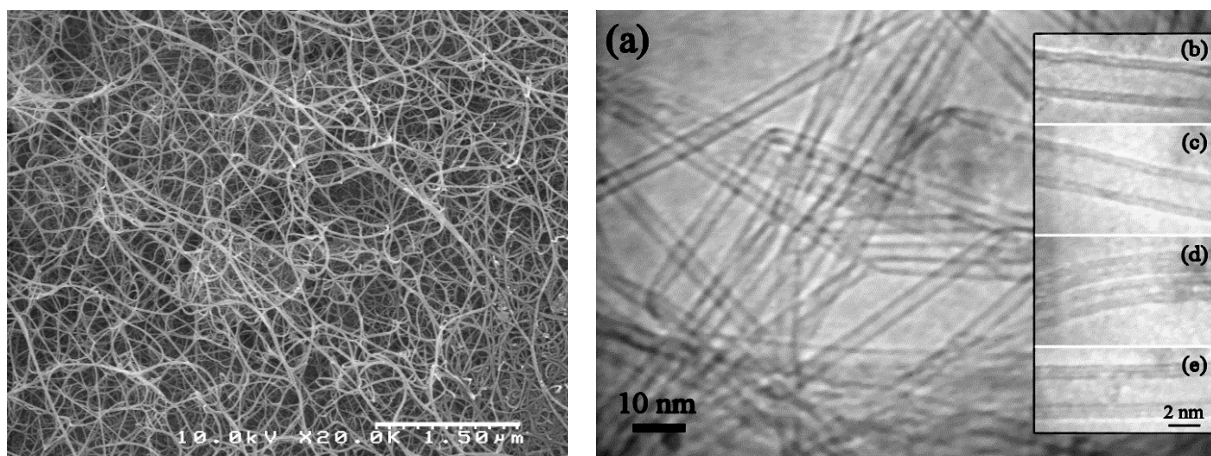
Dans le cas de nanomatériaux initialement secs, cette méthode présente l'avantage de permettre leur observation directe (ils sont seulement fixés au substrat par l'intermédiaire d'une colle conductrice ou d'un scotch conducteur). Dans le cas de matériaux isolants, il peut être nécessaire de métalliser la surface (pulvérisation physique d'une fine couche de carbone ou d'or en général) afin de permettre l'évacuation des charges (l'échantillon est balayé par un faisceau d'électrons). Ceci induit une modification de la surface pour des observations à très fort grossissement (on peut voir la métallisation). Dans le cas de nanomatériaux initialement en suspension, la nécessité de sécher implique une agglomération au séchage et ce que l'on observe *in fine* est forcément différent de l'état du matériau initial.

Le MEB permet d'observer des objets dont les dimensions varient entre quelques nanomètres et plusieurs millimètres, avec une bonne profondeur de champ.

► **Microscopie électronique à transmission (MET)**

Dans le cas du MET, les échantillons sont traversés par le faisceau électronique. Ceci impose qu'ils soient donc suffisamment fins (quelques nanomètres) pour ne pas être opaques. Contrairement au MEB, et dans les cas des nanomatériaux, les échantillons doivent être préparés à partir de suspensions dans un solvant suffisamment volatil. En général, ces suspensions sont réalisées dans de l'éthanol ou un solvant organique chloré. Afin de limiter l'opacité de la préparation, la suspension doit être relativement diluée et dispersée aux ultrasons (voir précédemment pour les biais expérimentaux liés à cette préparation).

Le MET permet d'observer des objets dont les dimensions varient généralement entre le dixième de nanomètre et plusieurs centaines de microns, avec une profondeur de champ très faible. Il est adapté pour des observations à très fort grossissement (détermination du nombre de parois des NTC par exemple).



À gauche : image de MEB d'un échantillon de nanotubes de carbone (NTC) ;

à droite : images de MET d'un échantillon de nanotubes de carbone.

Ces images permettent de réaliser qu'il est impossible de déterminer la longueur des NTC par microscopie électronique dans les cas les plus courants, du fait de leur fort enchevêtrement.

Figure 54 : images d'échantillon de nanotubes de carbone par microscopie électronique (MEB et MET)

De même que pour le MEB, il existe de nombreux outils d'analyse *in situ* permettant de réaliser par exemple des analyses chimiques (EDX, EELS) localisées.

2 État d'agglomération / agrégation

2.1 Utilité pour l'évaluation des risques

La propension qu'ont les particules à s'agglomérer et se désagglomérer a un impact sur la taille réelle des particules auxquels l'organisme, l'environnement, est exposé. De même en ce qui concerne les aérosols il a déjà été montré pour certains matériaux (par exemple les NTCs) que des agglomérats se formaient rapidement et que les tailles de particules mesurées près de la source n'étaient plus du tout pertinentes pour une évaluation de l'exposition d'un opérateur situé à un mètre ou deux de celle-ci. Par ailleurs la stabilité des agglomérats inhalés/ingérés est difficile à évaluer mais cette information n'en demeure pas moins importante pour estimer l'exposition réelle de l'organisme.

L'état d'agglomération du matériau est une information importante pour caractériser l'exposition réelle de l'organisme. Il faut cependant garder à l'esprit que la stabilité des agglomérats inhalés/ingérés est difficile à évaluer correctement car l'équilibre des agglomérats/agrégats dépend grandement du milieu dans lequel ils se situent. Il ne peut donc pas y avoir de caractérisation unique de ce paramètre pour tous les milieux et la pertinence de la donnée disponible dépend de l'information recherchée (voir aussi le point 6 : charge de surface).

2.2 Limites analytiques

L'état d'agglomération est généralement caractérisé à l'aide des mêmes techniques décrites précédemment : DLS, MEB, MET. **Les limitations sont les mêmes.** Dans tous les cas, il faut disperser l'échantillon pour espérer discerner des particules individuelles et/ou des agglomérats ou agrégats, et donc prendre le risque de modifier l'échantillon. La dispersion à la cuve à ultrasons, beaucoup plus douce, est probablement la plus adaptée.

Une nuance cependant avec le cas précédent de la caractérisation de la taille des nanomatériaux individuels : il est possible de réaliser des mesures successives et de vérifier dans quelle mesure la taille des particules varie (généralement augmente) avec le temps. Ceci peut donner des informations intéressantes, bien qu'uniquement descriptives.

3 Forme

3.1 Utilité pour l'évaluation des risques

Les effets de la forme sur le potentiel toxique des particules sont relativement inconnus, tout au plus fait on très attention aux particules qui présentent un rapport longueur/diamètre important (HARN : *high aspect ration nanoparticles*) car si elles sont peu solubles elles peuvent potentiellement se comporter comme des fibres biopersistantes.

3.2 Limites analytiques

Ici encore, la microscopie électronique (MEB, MET) est la plus adaptée. Il n'existe *a priori* pas de biais pour cette mesure, car si certains nanomatériaux sont endommagés par la préparation ou d'autres encore agglomérés / agrégés, il y en a toujours suffisamment d'individuels pour réaliser des mesures. La microscopie par force atomique (AFM) peut aussi être utilisée, avec l'inconvénient que l'image est dépendante de la géométrie de la pointe mise en œuvre (artéfacts).

4 Surface spécifique

4.1 Utilité pour l'évaluation des risques

La surface spécifique représente la surface totale accessible par unité de masse (auquel cas, elle s'exprime en m^2/g) ou bien par unité de volume (et s'exprime alors en m^2/m^3 ou en m^{-1}) et constitue un paramètre très important pour l'évaluation du risque. Il a été montré pour plusieurs nanomatériaux que l'augmentation de surface spécifique était corrélée avec l'augmentation de la toxicité (relation dose-réponse). On peut lier ce constat au fait que les réactions chimiques survenant à la surface d'un matériau, un ensemble de nanoparticules présente plus de surface qu'une particule unique de même masse.

Il faut toutefois noter que lorsque l'on compare plusieurs matériaux, un objet poreux aura une plus grande surface spécifique mais cette surface ne sera pas totalement accessible pour des interactions avec du matériel biologique.

4.2 Limites analytiques

La méthode recommandée pour les poudres et objets solides est l'adsorption de gaz (BET : Brunauer, Emmett, Teller). D'autres techniques de caractérisation, moins courantes, sont disponibles pour mesurer la surface spécifique de particules en suspension (SAXS⁴² par exemple).

La surface spécifique peut être considérable pour certains nanomatériaux (par exemple, jusqu'à 1 000 m^2/g pour les NTCs). Elle est généralement mesurée par adsorption d'un gaz (par exemple, azote liquide à la température de l'azote liquide). **Il est à noter que la surface accessible peut varier sensiblement en fonction du gaz utilisé** (le type de porosité observé étant dépendant des dimensions des molécules de gaz adsorbées).

Les échantillons doivent être secs car un dégazage est requis (avant d'absorber l'azote ou le gaz de mesure, il faut que tout ce qui est volatil ait été préalablement éliminé). Cette mesure peut être obtenue très simplement en appliquant le modèle BET (Brunauer, Emmett, Teller) à partir de l'isotherme complet d'adsorption / désorption (long à obtenir), ou plus simplement d'une mesure « 1 point » à la pression atmosphérique (beaucoup plus rapide, mais la validité doit être vérifiée au moins une fois en comparant à l'isotherme complet pour le même type de nanomatériau).

⁴² Small Angle X-rays Scattering : diffusion de rayons X aux petits angles.

Les conditions de séchage jouent un rôle considérable sur l'état d'agglomération des particules, mais a priori pas sur la surface spécifique (contrairement à ce que l'on pourrait croire). **En pratique, la mesure est rendue complexe dans le cas des échantillons à forte surface spécifique (et faible densité), toute erreur de pesée de la masse de l'échantillon conduit à une erreur importante (jusqu'à 20 %).** Dans le cas des échantillons électrostatiques, des problèmes de manipulation se posent (la cellule de mesure est généralement en verre), de même pour les échantillons très légers puisque la mesure se fait sous balayage d'azote et qu'une partie du produit peut être entraînée par le flux gazeux. La surface sur laquelle est piégée le gaz utilisé pour la mesure (N_2 , He, Ar, Kr, etc.) est uniquement celle qui correspond à la partie refroidie de la cellule de mesure : tout l'échantillon qui se trouve ailleurs participe à la masse mais ne contribue pas à la mesure de la surface. De tels phénomènes de rétention de l'échantillon en dehors de la zone de mesure (électricité statique) **peuvent donc conduire à sous-estimer systématiquement la surface spécifique.**

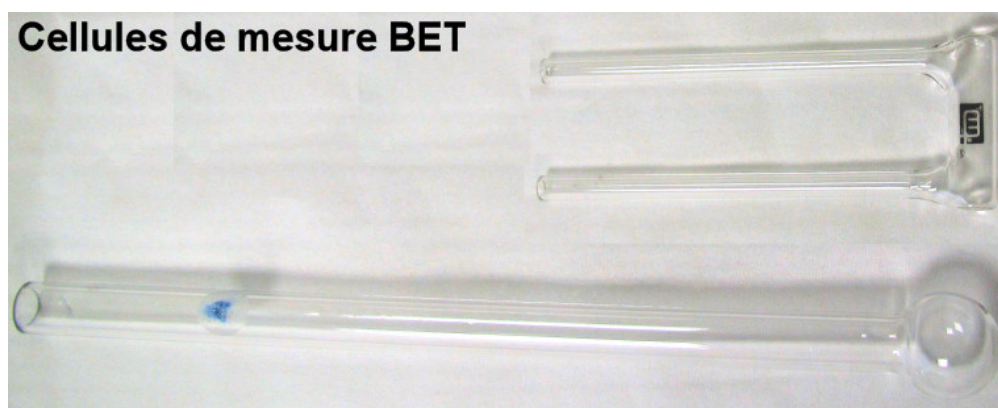


Figure 55 : images de cellules de mesures BET

En matière de toxicité et d'écotoxicité, c'est probablement la surface accessible à l'eau qui est la plus pertinente. Cependant, la surface spécifique obtenue par adsorption de vapeur d'eau peut être très différente de celle qui est obtenue par adsorption d'autres gaz. Dans le cas de matériaux hydrophobes comme les NTC par exemple, il existe un écart significatif entre la surface spécifique à l'azote ou à la vapeur d'eau (facteur 50) pour les NTC bruts. En revanche, après traitement de ces derniers par un oxydant, ce qui rend la surface plus hydrophile, l'écart n'est plus que de l'ordre d'un facteur 3. Globalement, la surface réellement accessible à l'eau reste toujours plus faible que celle accessible aux gaz (N_2 en particulier).

5 Composition globale

5.1 Utilité pour l'évaluation des risques

La connaissance de la composition d'un matériau est indispensable pour réaliser une évaluation du risque, cette caractérisation doit aussi tenir compte des éventuelles impuretés qui, si elles proviennent d'un processus de synthèse catalytique, sont souvent plus réactives que le (nano)matériau étudié lui-même. Sous la rubrique composition on regroupe souvent :

- Les phases cristallines ou amorphes présentes et leurs proportions (par exemple pour TiO_2 : 10 % phase rutile et 90 % de phase anatase) ;
- la nature et le degré d'oxydation des éléments chimiques ;
- et dans certains cas (polymères), la conformation moléculaire.

5.2 Limites analytiques

L'analyse élémentaire globale des échantillons peut-être réalisée par de nombreuses méthodes spectroscopiques, basées sur l'absorption ou l'émission de photons. Dans la plupart des cas, les échantillons doivent être dissouts, mais les analyses peuvent aussi être réalisées sur des solides. Il n'y a généralement peu de biais expérimentaux car on ne s'intéresse ici qu'à la nature des éléments et à leur concentration. L'identification des phases cristallines et la détermination de leurs proportions respectives sont généralement réalisées par diffraction des rayons X. L'analyse de surface XPS

6 Chimie de surface

6.1 Utilité pour l'évaluation des risques

En général on entend par la caractérisation de la chimie de surface la caractérisation des fonctionnalisations et/ou des revêtements de surface. D'un point de vue d'évaluateur du risque, les surfaces hydrophobes attirent plus l'attention pour leur potentiel réactif dans les milieux biologiques. Les caractéristiques des propriétés de surface des nano-objets sont importantes pour évaluer leur comportement dans les milieux aqueux (stabilité, agglomérats), les interactions avec les protéines (couronnes) et les membranes cellulaires (internalisation). La modification de la chimie de surface d'un matériau est également une voie souvent proposée pour modifier/atténuer le potentiel toxique de certains (nano)matériaux.

6.2 Limites analytiques

Tout le monde s'entend pour dire que le rôle de la chimie de surface des nanomatériaux est prépondérant car il influence à la fois leur dispersion dans les milieux et leur interaction avec le vivant. **Cependant**, hormis la charge de surface, **aucune méthode n'est recommandée dans le document du NICNAS pour réaliser ces caractérisations**. On peut tout de même citer certaines techniques spectroscopiques telles que les spectroscopies ultraviolet-visible, infrarouges, le Raman ou encore des méthodes plus physiques telles que l'XPS⁴³. Ces caractérisations sont rarement quantitatives (sauf, dans certaines conditions, celles réalisées par XPS) mais permettent cependant d'identifier les fonctions chimiques de surface ou degré d'oxydation des éléments (métaux, oxydes, etc.).

7 Charge de surface

7.1 Utilité pour l'évaluation des risques

La détermination de la charge de surface est surtout recommandée pour évaluer la stabilité d'une dispersion de particules dans le cas d'études toxicologiques en laboratoire. S'il s'avère qu'à pH 7 le potentiel zêta est inférieur à 30 mV en valeur absolue, il est probable que les particules s'agglomèrent rapidement et qu'on ne puisse travailler avec une suspension stable et bien caractérisée.

La charge de surface est également considérée comme un paramètre important pour « prédire » le potentiel d'internalisation et d'accumulation des particules dans les cellules et les systèmes biologiques. La charge de surface a un impact sur le potentiel d'agglomération de particules ainsi que sur leur interaction avec les protéines et donc l'internalisation dans les cellules. Cependant c'est un paramètre dont les valeurs sont instables et dépendantes de l'environnement direct du nanomatériau. Son importance pour une évaluation prédictive est donc difficile à établir.

⁴³ X-ray photoelectron spectrometry : spectrométrie de photoélectrons induits par rayons X

7.2 Limites analytiques

La charge de surface est généralement caractérisée par la mesure du potentiel zêta. Le potentiel zêta correspond au potentiel électrique mesuré au niveau du diamètre hydrodynamique (voir DLS) de particules en suspension dans un liquide. Il permet de caractériser la charge électrique au voisinage de la surface de la particule, en fonction de son environnement. Il permet ainsi de rendre compte des interactions entre les particules et les espèces chargées présentes en solution. Il est obtenu via une mesure de mobilité sous champ électrique alternatif. Le potentiel zêta varie beaucoup en fonction du pH et de la force ionique du milieu de mesure. Il est généralement recommandé d'ajouter un sel dissout en concentration "majoritaire" afin de tamponner la force ionique, en particulier lorsque des mesures à différents pH sont réalisées (par ajout d'une base ou d'un acide). Cependant, il est admis que la stabilité des suspensions de nanoparticules diminue généralement très vite avec l'augmentation de la force ionique. Le potentiel zêta est exprimé en mV et peut être positif ou négatif. On admet que pour des valeurs au-delà de 30 mV en valeur absolue, les suspensions sont généralement considérées comme stables. Il existe différents modèles permettant de calculer le potentiel zêta en fonction de la mobilité électrophorétique, le plus commun étant celui de Smoluchowski (son application nécessite cependant de connaître la permittivité électrique et la viscosité du milieu qui peut varier avec la concentration en nanomatériaux).

Il est recommandé de détailler précisément tous les paramètres expérimentaux lorsqu'une valeur de potentiel zêta est fournie. **Des études comparatives inter-laboratoires** (Roebben *et al.* 2011 ; Lamberty *et al.* 2011) **ont mis en évidence que même lorsque toutes les précautions sont prises (matériau « de référence », conditions de pH et de force ionique précises), les mesures de potentiel zêta sont relativement dispersées.** En pratique, il ne semble donc pas que ces mesures soient réellement reproductibles.

8 Solubilité / dispersibilité

8.1 Utilité pour l'évaluation des risques

Si un matériau est soluble dans un milieu aqueux ou biologique sa nature particulière n'est plus pertinente, on considère alors sa forme moléculaire ou ionique et l'évaluation du risque ne diffère pas de celle réalisée pour les formes physiques non nanométriques (habituelles) du matériau. Dans le cas d'un matériau soluble, le seul impact de la réduction du matériel à l'échelle nanométrique sera une plus grande rapidité de dissolution. La solubilité peut être mesurée en masse ou concentration de matériau dans une unité de masse ou un volume de solvant, une des méthodes utilisées pour la mesure de la solubilité peut être l'ICP-MS.

Dans le document de l'ISO, la dispersibilité est associée à la solubilité. C'est un facteur important pour les études en laboratoire puisque l'état d'agglomération du matériau a un impact important sur sa disponibilité dans le système de test. La dispersibilité est décrite comme le degré auquel un matériel peut être dispersé uniformément dans une matrice (matériau, solvant). Elle est exprimée de la même manière que la solubilité avec une masse ou une concentration maximum de matériau qui peut être dispersée dans un volume ou une masse de milieu. Les techniques de détermination sont finalement les mêmes que pour la détermination de la distribution des tailles (DLS).

8.2 Limites analytiques

Le document du NICNAS ne mentionne même pas ce paramètre et ne fait donc aucune recommandation concernant sa mesure. La solubilité dépend de nombreux paramètres tels que la température, la nature du milieu, le pH, la composition chimique du milieu, etc.

CONCLUSIONS :

Si tout le monde s'entend sur la nécessité de caractériser les paramètres physico-chimiques « principaux » des nanomatériaux, les méthodes proposées ne sont pas toujours adaptées et il existe encore de nombreux biais expérimentaux possibles.

À cette première difficulté s'ajoute une complexité supplémentaire : certains de ces paramètres sont fortement dépendants du milieu dans lequel se situe le nanomatériau étudié. Dans le cadre de l'évaluation des risques, on considère le plus souvent et à juste titre que la mesure de ces caractéristiques physicochimiques devraient être effectuées dans les milieux d'exposition, ce qui, dans la pratique, relève du défi.

Compte-tenu de ce constat, disposer et recourir à de matériaux de référence (voir travaux au LNE et au NIST par exemple) apparaît comme une nécessité pour surpasser ces difficultés techniques. Au préalable de tout travail de caractérisation d'un nanomatériau, il convient donc de questionner l'existence de matériaux de référence et de s'interroger sur leur validité, leur disponibilité (coût notamment) et leur stabilité (quelques jours pour les particules de nanoargent par exemple). Il est également nécessaire d'étudier les éventuels effets toxiques des agents de dispersion des nanomatériaux.

Références citées :

Roebben G, Ramirez-Garcia S, Hackley V, Roesslein M, Klaessig F, Kestens V, Lynch I, Garner MC, Rawle A, Elder A, Colvin V, Kreyling W, Krug H, Lewicka Z, McNeil S, Nel A, Patri A, Wick P, Wiesner M, Xia T, Oberdörster G, Dawson KA. (2011) Interlaboratory Comparison of Size and Surface Charge Measurements on Nanoparticles prior to Biological Impact Assessment. *J. Nanopart. Res.*, **13**(7): 2675-2687.

Lamberty A, Franks K, Roebben G, Braun A, Kestens V, Linsinger TPJ. (2011) Interlaboratory comparison for the measurement of particle size and zeta potential of silica nanoparticles in an aqueous suspension. *J. Nanopart. Res.*, **13**(12): 7317-7329.

Annexe 3 : synthèse des paramètres utilisés par une sélection de méthodes d'évaluation des risques nanospécifiques existantes

Tableau 24 : synthèse des paramètres utilisés pour la prise en compte de l'exposition de l'Homme pour NanoriskCat, Control Banding et la grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques de l'OFSP

Paramètres	Niveau d'exposition / Homme				Remarques	
	Utilisé dans	NRC	CB Anses	CB Paik		OFSP
Quantité de nanomatériaux (dans le produit, relargué, en contact avec la cible, ...)			X	(X)	NRC	
					CB – Anses	
					CB – Paik	quantité (masse) de nanomatériaux manipulées
					OFSP	quantité de nanomatériaux (masse) en contact par jour par consommateur (<1,2 mg / 1,2 - 12 mg / >12mg)
Environnement physique du nanomatériau (dans le produit, relargué, en contact avec la cible, ...)	X	X		X	NRC	Voir classification des nanomatériaux selon Hansen
					CB – Anses	classification : solide / liquide / poudre /aérosol
					CB – Paik	
					OFSP	classification : air / aérosols / fluides / matrices (stables ou instables NPR mobiles ou non)
Evolution de la matrice (tendance intrinsèque du matériau, contraintes, forces appliquées, etc...)	(X)	X		(X)	NRC	catégories REACH de processus pour les utilisateurs professionnels (PROC, PC et FC) et les consommateurs (PC, AC)
					CB – Anses	tendance naturelle du matériau (friabilité du solide volatilité du liquide, niveau d'empoussièrement de la poudre) et modifications due aux contraintes
					CB – Paik	
					OFSP	propriétés intrinsèques des matrices solides (stabilité de la matrice et mobilité ou non des NM dans la matrice)
Confinement du produit ou de la matrice / environnement extérieur (positionnement des NMs dans la matrice ou dans le produit)	(X)				NRC	prise en compte du positionnement des NMs (en surface, dans le bulk du solide, etc.) dans la classification des nanomatériaux
					CB – Anses	
					CB – Paik	
					OFSP	
Durée d'utilisation du produit fini			X		NRC	
					CB – Anses	
					CB – Paik	durée de la tâche considérée
					OFSP	
Fréquence d'utilisation du produit fini			X	X	NRC	
					CB – Anses	
					CB – Paik	fréquence de la tâche considérée
					OFSP	fréquence d'utilisation du produit par le consommateur (mensuelle, hebdomadaire, quotidienne)

Paramètres	Utilisé dans				Remarques	
	NRC	CB Anses	CB Paik	OFSP		
Disponibilité de la fraction nanostructurée (enrobage, relargage, ...)			X		NRC	
					CB – Anses	
					CB – Paik	pulvéulence du nanomatériau
					OFSP	
Facteurs limitant ou aggravant l'exposition					NRC	
					CB – Anses	
					CB – Paik	
					OFSP	
Autres paramètres			X		NRC	
					CB – Anses	
					CB – Paik	nombre d'employés concernés
					OFSP	

Tableau 25 : synthèse des paramètres utilisés pour la prise en compte de la dispersion environnementale pour NanoriskCat, Control Banding et la grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques de l'OFSP

Niveau de dispersion environnementale durant l'utilisation du produit						
Paramètres	Utilisé dans				Remarques	
	NRC	CB Anses	CB Paik	OFSP		
Quantité de nanomatériaux émis dans le milieu		NA	NA		NRC	
					OFSP	
Quantité de nanomatériaux dans le produit		NA	NA	X	NRC	
					OFSP	quantité de nanomatériaux (masse) intégré dans les produits par an (<5 kg / 5-500kg / > 500 kg)
Environnement physique du nanomatériau (type de matrice)	X	NA	NA	X	NRC	voir classification des nanomatériaux selon Hansen
					OFSP	Classification : air / aérosols / fluides / matrices (stables ou instables NPR mobiles ou non)
Evolution de la matrice (tendance intrinsèque du matériau, contraintes, forces appliquées, etc...)	X	NA	NA	(X)	NRC	prise en compte des catégories REACH (AC, ERC)
					OFSP	propriétés intrinsèques des matrices solides (stabilité de la matrice et mobilité ou non des NM dans la matrice)
Confinement du produit ou de la matrice / environnement extérieur (ou structure prévenant les émissions)	(X)	NA	NA		NRC	
					OFSP	
Durée d'utilisation du produit fini		NA	NA		NRC	
					OFSP	
Fréquence d'utilisation du produit fini		NA	NA		NRC	
					OFSP	
Disponibilité de la fraction nanostructurée (enrobage, relargage, ...)		NA	NA		NRC	
					OFSP	
Devenir du nanomatériaux dans l'environnement (agglomération après dispersion, dégradation, bio accumulation, etc...)	(X)	NA	NA	(X)	NRC	prise en compte des facteurs de demi-vie, bio accumulation dans la partie des effets (écotoxicologie)
					OFSP	prise en compte des facteurs demi-vie dans la partie des effets écotoxiques (heures / jours, semaines / mois)
Fin de vie du produit (agglomération après dispersion, dégradation, bio accumulation, etc...)		NA	NA		NRC	non distinguée de la dispersion environnementale globale
					OFSP	hypothèse de dispersion maximum

Tableau 26 : synthèse des paramètres utilisés pour la prise en compte du danger nanospécifique pour l'Homme (toxicité) pour NanoriskCat, Control Banding et la grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques de l'OFSP

Niveau de danger nanospécifique / santé humaine							
Paramètres		Utilisé dans				Remarques	
		NRC	CB Anses	CB Paik	OFSP		
Paramètres physicochimiques du NM	Morphologie notamment HARN (high aspect ratio nanoparticles- nanotubes, nanofils, etc.)	X	X	X	(X)	NRC	question initiale (si HARN → danger max)
						CB – Anses	question initiale (si fibre biopersistante → danger max)
						CB – Paik	facteur pour le calcul du score de sévérité
						OFSP	pris en compte pour caractériser la réactivité du NM (CNT → réactivité élevée) voir annexes
	Taille et/ou distribution de tailles	(X)	(X)	X	(X)	NRC	question initiale de définition du nanomatériau (objets de dimension < 100 nm)
						CB – Anses	question initiale de définition du nanomatériau (objets de dimension < 100 nm)
						CB – Paik	facteur pour le calcul du score de sévérité
						OFSP	prise en compte si désagglomération des agglomérats > 500 nm a lieu dans les conditions physiologiques ou environnementales et taille prises en compte pour caractériser la réactivité (pour quelques substances)
	Composition (substance, impuretés, etc.)	(X)	(X)	(X)	(X)	NRC	considéré indirectement (données toxicologiques propres au nanomatériau étudié, données du matériau « parent » de cette substance, etc.)
						CB – Anses	
CB – Paik							
OFSP						quelques substances prises en compte (avec la taille du nanomatériau) pour caractériser la réactivité	
Surface spécifique					NRC		
					CB – Anses		
					CB – Paik		
					OFSP		
Etat de surface (présence de revêtement de surface / fonctionnalisation)				(X)	NRC		
					CB – Anses		
					CB – Paik		
					OFSP	caractérisation de la réactivité de certains NMs en fonction de la substance, taille et forme SANS coating) ET détermination du nanomatériau à considérer (nanomatériau nu ou nanomatériau avec coating) en fonction de la stabilité du revêtement/fonctionnalisation	
Charge de surface					NRC		
					CB – Anses		
					CB – Paik		
					OFSP		

Paramètres		Utilisé dans				Remarques	
		NRC	CB Anses	CB Paik	OFSP		
	Solubilité / dispersibilité		X		(X)	NRC	
						CB – Anses	intervient dans la notion de fibre biopersistante ET temps de dissolution de la substance dans l'organisme (durée > 1h)
						CB – Paik	
						OFSP	considéré <i>via</i> le paramètre « stabilité » du nanomatériau dans le vivant
	Réactivité du nanomatériau		X	X	X	NRC	
						CB – Anses	réactivité accrue du nanomatériau par rapport au matériau parent /analogue considéré
						CB – Paik	réactivité surfacique
						OFSP	activité redox et/ou catalytique des NPR présentes dans le nanomatériau (faible/moyenne/fortes ou inconnue)
Paramètres toxicologiques / matériau bulk » (ou analogue)	Toxicité aiguë	X	X		(X)	NRC	classification CLP Niveau A → danger Max
						CB – Anses	classification CLP utilisée pour définir la bande de danger initiale (matériau parent ou analogue)
						CB – Paik	considéré <i>via</i> les paramètres toxicité générale du matériau "parent", toxicité cutanée, et capacité à générer de l'asthme
						OFSP	
	Toxicité CMR	X	X		X	NRC	classification CLP Niveau A → danger Max
						CB – Anses	classification CLP utilisée pour définir la bande de danger initiale
						CB – Paik	Pris en compte suivant 3 paramètres séparés (cancérogénicité, mutagénicité et toxicité pour la reproduction)
						OFSP	
	Autres effets					NRC	classification CLP Niveau B (irritation, sensibilisant, etc.) → incrément du niveau de danger
						CB – Anses	classification CLP utilisée pour définir la bande de danger initiale suivant d'autres effets
						CB – Paik	toxicité cutanée et capacité à générer de l'asthme
						OFSP	

Paramètres		Utilisé dans				Remarques	
		NRC	CB Anses	CB Paik	OFSP		
Paramètres toxicologiques Spécifiques au NM	Toxicité aiguë	X		(X)		NRC	tox aiguë → danger max (définition de tox aiguë donnée)
						CB – Anses	
						CB – Paik	en partie considérée via la toxicité cutanée et la capacité à générer de l'asthme
						OFSP	
	Toxicité CMR	X		X		NRC	
						CB – Anses	effet CMR → danger max
						CB – Paik	
						OFSP	Pris en compte suivant 3 paramètres séparés (cancérogénicité, mutagénicité et toxicité pour la reproduction)
	Effets genotox / mutagènes	X				NRC	effet genotox / mutagène <i>in vivo</i> → danger max effets <i>in vitro</i> sans preuves supplémentaires → incrément du niveau de danger
						CB – Anses	
						CB – Paik	
						OFSP	
	Effets respiratoires	X		(X)		NRC	effet respiratoire <i>in vivo</i> → danger max effets respiratoires <i>in vitro</i> sans preuves supplémentaires → incrément du niveau de danger
						CB – Anses	
						CB – Paik	capacité à générer de l'asthme
						OFSP	
	Effets cardiovasculaires	X				NRC	effet cardiovasculaire <i>in vivo</i> → danger max effets <i>in vitro</i> sans preuves supplémentaires → incrément du niveau de danger
						CB – Anses	
						CB – Paik	
						OFSP	
Effets neurotoxiques	X				NRC	effet neurotoxique <i>in vivo</i> → danger max effet <i>in vitro</i> sans preuves supplémentaires → incrément du niveau de danger	
					CB – Anses		
					CB – Paik		
					OFSP		

Paramètres		Utilisé dans				Remarques				
		NRC	CB Anses	CB Paik	OFSP					
Paramètres toxicologiques	Spécifiques au NM	Effets immunologiques					NRC			
							CB – Anses			
							CB – Paik			
	OFSP									
	Effets endocriniens							NRC		
								CB – Anses		
								CB – Paik		
								OFSP		
	Autres types d'effets			X				NRC		
								CB – Anses		
								CB – Paik	Toxicité cutanée	
								OFSP		
Paramètres toxicocinétiques du NM	Spécifiques au NM	Habilité à atteindre la voie d'entrée (répartition des NM en fonction des compartiments de l'arbre respiratoire, etc.)						NRC		
								CB – Anses		
								CB – Paik		
								OFSP		
	Habilité à passer la barrière de la voie d'entrée (atteinte de la circulation systémique, habilité à atteindre un organe cible, etc.)			(X)	(X)	(X)			NRC	indirectement considéré <i>via</i> la prise en compte de tox <i>in vivo</i> (si l'exposition est bien effectuée pour la voie d'entrée considérée, par pour les expositions IV)
									CB – Anses	considéré en partie <i>via</i> le paramètre solubilité du nanomatériau
									CB – Paik	considéré en partie <i>via</i> le paramètre solubilité du nanomatériau
									OFSP	
	Bioaccumulation de nanomatériaux dans un organe			X	(X)	(X)	(X)		NRC	bioaccumulation dans un organe démontré <i>in vivo</i> → danger max Donnée <i>in vitro</i> sans preuves supplémentaires → incrément du niveau de danger
									CB – Anses	pris en compte <i>via</i> la solubilité du nanomatériau
									CB – Paik	pris en compte <i>via</i> la solubilité du nanomatériau
									OFSP	pris en compte <i>via</i> la stabilité ou demi-vie du nanomatériau dans l'organisme (heures / jours, semaines / mois)

Tableau 27 : synthèse des paramètres utilisés pour la prise en compte du danger nanospécifique pour l'environnement (écotoxicité) pour NanoriskCat, Control Banding et la grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques de l'OFSP

Niveau de danger nanospécifique / environnement							
Paramètres		Utilisé dans				Remarques	
		NRC	CB Anses	CB Paik	OFSP		
Paramètres physicochimiques du NM	Morphologie notamment HARN (high aspect ratio nanoparticles- nanotubes, nanofils, etc.)	X	NA	NA	(X)	NRC	question initiale (si HARN → danger max)
	Taille et/ou distribution de tailles	(X)	NA	NA	(X)	OFSP	pris en compte pour caractériser la réactivité du nanomatériau (CNT → réactivité élevée) voir annexes
						NRC	question initiale de définition du nanomatériau (objets de dimension < 100 nm)
	Composition (substance, impuretés, etc.)		NA	NA	(X)	OFSP	prise en compte si désagglomération des agglomérats > 500 nm a lieu dans les conditions physiologiques ou environnementales et taille prises en compte pour caractériser la réactivité (pour quelques substances)
						NRC	
	Surface spécifique		NA	NA		NRC	
	Etat de surface (présence de revêtement de surface / fonctionnalisation)		NA	NA	(X)	OFSP	caractérisation de la réactivité de certains nanomatériaux en fonction de la substance, taille et forme SANS <i>coating</i>) ET détermination du nanomatériau à considérer (nanomatériau nu ou nanomatériau avec <i>coating</i>) en fonction de la stabilité du revêtement/fonctionnalisation
						NRC	
Charge de surface		NA	NA		OFSP		
					NRC		
Solubilité / dispersibilité	(X)	NA	NA	(X)	OFSP	considéré <i>via</i> le paramètre "stabilité" du nanomatériau dans l'environnement	
					NRC	considéré dans le calcul de bioconcentration	
Réactivité du nanomatériau		NA	NA	X	OFSP	activité redox et/ou catalytique des NPR présentes dans le nanomatériau	
					NRC		
Paramètres écotoxicologiques / matériau bulk » (ou analogue)	Toxicité aiguë		NA	NA		OFSP	
						NRC	
	Toxicité chronique		NA	NA		OFSP	
						NRC	
	Autres effets		NA	NA		OFSP	
						NRC	

Paramètres		Utilisé dans				Remarques	
		NRC	CB Anses	CB Paik	OFSP		
Paramètres écotoxicologiques Spécifiques au NM	Toxicité aiguë	X	NA	NA		NRC	prise en compte de LC50 et EC50; Si < 10mg/l → danger max; si < 100 mg/l → incrément de danger
						OFSP	
	Toxicité chronique	(X)	NA	NA		NRC	prise en compte via la considération du temps de demi-vie et de la tox aiguë
						OFSP	
	Bioconcentration / bioaccumulation	X	NA	NA		NRC	prise en compte du BCF, si > 50 → incrément de danger
						OFSP	
	Demi-vie dans l'environnement	X	NA	NA	X	NRC	prise en compte de T1/2, si > 40 jours → incrément de danger
						OFSP	stabilité ou demi-vie dans l'environnement (heures/jours /mois)
	Autres effets	X	NA	NA		NRC	- dispersibilité du nanomatériau ou capacité du nanomatériau d'être dispersé à longue distance - autres effets sur les écosystèmes - le nanomatériau constitue-t-il une substance nouvelle dans l'environnement ?
						OFSP	

Annexe 4 : Outil d'analyse et de construction des scénarios

1 Introduction : objectifs et description de l'outil

Tel que présenté dans le corps du texte de ce rapport, cet outil d'analyse a été élaboré par le groupe de travail afin d'aider la construction de scénarios pertinents dans le cadre de l'évaluation de risques liés aux usages de nano-produits.

Cet outil se présente sous la forme d'un tableur, invitant l'utilisateur à s'interroger successivement sur divers points d'intérêt *via* une liste de questions prédéfinies, puis à renseigner la ou les données correspondantes si disponibles. Des informations ou conseils relatifs à l'utilité de ces données ainsi renseignées (ou du constat de leur absence) pour l'évaluation des risques sont indiquées afin de guider l'utilisateur dans sa réflexion de construction de scénarios.

Dans une première page, ces questions se rapportent au nanomatériau et à ses usages de manière globale. Elles sont réparties suivant plusieurs catégories :

- questions d'ordre général concernant le produit (dénomination commerciale du produit, quantités de nanomatériaux dans le produit, *etc.*) ;
- identification des usages du produit (usages recommandés pour lequel le produit est destiné et usages détournés plausibles) ;
- détermination des étapes du cycle de vie du produit. Pour cela, l'utilisateur est incité à déterminer les différentes séquences d'usages du produit suivant les différentes phases d'usages considérés :
 - activités préparatoires ;
 - phases d'utilisation ;
 - phases de post-application ou post-utilisation ;
 - phases d'élimination, nettoyage ;
- justification de l'utilisation du produit (intérêt de l'intégration d'un nanomatériau dans le produit).

Une fois toutes les séquences d'usages déterminées, une page de questions plus spécifiques à certaines d'entre elles sont à renseigner principalement pour celles jugées pertinentes pour l'évaluation des risques.

- prise en compte des transformations au cours de la séquence d'usage (contraintes, modifications attendues, *etc.*) ;
- modalités d'exposition au produit (usage unique/répété, durée et fréquences d'utilisation, *etc.*) ;
- populations cibles /compartiments environnementaux cibles (atteintes des compartiments environnementaux, identification des populations cibles, *etc.*).

Les paragraphes suivants reprennent la structure de la liste des questions telle que présentée dans cet outil.

2 Première page de la grille : généralités, identifications des usages et situations d'exposition associées, perception sociale de l'utilisation du produit

La première page de la grille traite des généralités sur le produit, liste les usages identifiés en rapport avec le produit, permet d'identifier les différentes situations d'exposition liées à l'usage du produit. Elle passe aussi en revue l'existence d'une éventuelle perception sociale particulière au produit envisagé.

► **Généralité sur le produit**

	Intitulé de la question	Commentaires
Q1	Le produit correspond-il à une dénomination commerciale ou autre référence précise ?	La « carte d'identité » (nom, marque) du nano-produit est impérativement recueillie.
Q2a	La quantité totale de nano-produit mise sur le marché national est-elle connue ?	Selon la question posée, il s'agit de recueillir l'information sur la quantité totale de nano-produit mise sur le marché afin notamment d'apprécier l'importance de la distribution des expositions potentielles au sein des populations. Cela constitue aussi une aide pour prioriser les scénarios à construire.
Q2b	La quantité totale de nano-produit mise sur le marché international est-elle connue ?	
Q3	Le produit contient-il plusieurs types ou natures de nanomatériaux ?	Cette question vise à s'assurer que le nano-produit ne comporte qu'un seul nanomatériau. Dans le cas contraire, les références précises de chacun de ces nanomatériaux doivent être notées et une évaluation des risques devra être effectuée spécifiquement pour chacun d'entre eux.
Q4	La propriété attendue du nanomatériau introduit dans le produit est-elle connue ?	La connaissance de(s) la propriété visée du nanomatériau peut aider à cerner la toxicité potentielle du nanomatériau
Q5	La quantité de nanomatériau dans un nano-produit unitaire (ou sa proportion massique) est-elle connue ?	La concentration de nanomatériau dans le produit (g/cm ³ ou nombre de nanoparticules par unité de volume) ainsi que la quantité de produit utilisée pour l'objet étudié sont très probablement nécessaires à l'appréciation des expositions...
Q6	Le nanomatériau présent dans le produit est-il connu ?	Les informations sur les caractéristiques physico-chimiques du nanomatériau dans le nano-produit sont recueillies. <ul style="list-style-type: none"> • nom du nanomatériau • formule chimique ; • morphologie : fibre, particule, autre ; • taille moyenne des particules primaires • taille moyenne des agrégats / agglomérats • surface spécifique • état cristallin • fonctionnalisation et enrobage. Ces informations serviront principalement à l'évaluation de la toxicité du nanomatériau et possiblement à l'évaluation des expositions.
Q7	L'état physique du produit tel que mis sur le marché est-il connu ? (solide, liquide, aérosol, poudre, gels, ...)	L'état physique du produit sur le marché détermine ses capacités de dispersion, de transfert et l'intensité des contacts à attendre durant les usages prévus.
Q8	Comment le produit est-il conditionné ?	Le conditionnement influe aussi sur la probabilité de contact entre le nanomatériau et l'organisme de l'utilisateur.

N.B. On cherche non seulement à caractériser le nanomatériau tel qu'intégré dans la matrice du produit, mais aussi dans la mesure du possible le (ou les) nanomatériau(x) émis pour chaque usage.

► **Identification des usages du produit**

	Intitulé de la question	Commentaires
Q9	Le produit est-il destiné à une (des) utilisation(s) principale(s) ?	<p>Cette question vise à déterminer si une seule ou différentes utilisations sont prévues ou envisageables puis à les caractériser (durée, fréquences, populations concernées)</p> <p>N.B. Il existe dans REACH une classification de l'usage et de la destination des produits. On s'attachera à voir si le nano-produit sur lequel on travaille peut entrer dans les classifications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> la catégorie de produit chimique (code PC) permet de classer la fonction pour laquelle le nanomatériau est utilisé. Cette classification caractérise l'utilisation d'une substance par l'utilisation finale du type de produit qui contient la substance. Exemple : nanomatériau intégré dans un produit d'assainissement de l'air (PC3) ou un produit de nettoyage (PC35) ; la catégorie d'article (AC) décrit le type d'article dans lequel la substance a finalement été intégrée. Cette catégorie permet d'apprécier l'utilisation prévue de l'objet dans lequel le nanomatériau sera intégré (exemple : revêtement sec pour vêtement ou pour plaque d'isolation). <p>Ces classifications peuvent constituer une aide intéressante. Elles permettent parfois de s'appuyer sur des types de scénarios d'exposition existants et utilisés dans REACH pour des produits équivalents. Elles peuvent aider aussi le déclarant ou la personne à la recherche d'informations à mettre le doigt sur des éléments importants à prendre en compte pour construire les scénarios d'exposition (voies à prendre en considération, attention spécifique aux enfants, personnes fragiles, etc.).</p>
Q10	Un usage détourné du produit est-il plausible ?	<p>Les situations plausibles les plus courantes d'usages détournés (non-conforme) compte tenu des propriétés du nanomatériau, de la plus-value qu'il peut apporter, etc. sont identifiées et caractérisées (description et plausibilité de survenue). Cette identification doit être effectuée, dans la mesure du possible, pour chaque étape du cycle de vie du produit.</p> <p>Ces informations doivent être utilisées lors de la détermination des scénarios à étudier pour l'évaluation des risques afin de ne pas oublier de considérer d'éventuelles situations d'exposition non prévues par le constructeur, en particulier indirectes mais dont la réalisation est fort probable.</p>

► **Prise en compte des situations d'exposition dans les différentes étapes du cycle de vie du produit**

	Intitulé de la question	Commentaires
	Pour chacun des usages, les étapes du cycle de vie du produit ont-elles été étudiées/connues :	
Q11	- pour l'activité préparatoire du produit	<p>Pour chaque usage d'un produit, les différentes séquences d'usages sont identifiées pour les différentes étapes du cycle de vie du produit. et leurs principaux facteurs caractérisés (durée/fréquence, populations concernées, compartiment environnementaux atteints, quantité de produit concerné, etc.).</p>
Q12	- pour la phase d'utilisation du produit	
Q13	- pour la phase de post-application ou post-utilisation du produit	
Q14	- pour la phase d'élimination / nettoyage / enlèvement du produit post-application ou post-utilisation du produit	

► **Justification de l'utilisation du produit**

Les demandes d'évaluation des risques vont être guidées avant tout par les utilisations attendues de l'usage du produit. Mais elles pourront aussi être guidées par la nature des perceptions et représentations à l'égard du produit au regard de différentes valeurs individuelles ou sociétales, qu'elles soient positives du fait de propriétés d'usage au niveau individuel (facilité, confort ou accroissement de performance apportée par le produit) ou collectif (plus value économique, sanitaire, environnementale ou bien encore dans l'économie d'utilisation de matières premières) mais aussi négatives (dangers réels ou hypothétiques apportés par l'existence du produit et certaines utilisations).

Ces perceptions peuvent bien sûr modifier l'analyse rationnelle de la balance entre les risques et les bénéfices.

	Intitulé de la question	Commentaires
Q17	L'utilisation de nanomatériaux dans le produit apporte-t-elle une plus-value importante ? - en termes de propriétés d'usage - en termes de réduction d'utilisation de matières premières - en termes sanitaires - en termes économiques - autres	Ces questions doivent permettre <ul style="list-style-type: none"> d'anticiper d'éventuelles questions du demandeur ou d'acteurs sur des situations d'exposition ou des populations particulières, se préparer à mieux répondre à ces questions ou d'éventuelles pressions pour considérer certains scénarios plutôt que d'autres identifier des scénarios critiques d'usages.
Q18	Existe-t-il une éventuelle particularité quant à la perception sociale du produit qui pourrait orienter vers des demandes de scénarios spécifiques ?	

3 Deuxième page de la grille : prise en compte des informations liées à un usage spécifique du produit

Cette deuxième page vise à aider à la revue des informations pertinentes pour l'appréciation du niveau d'exposition en rapport avec une séquence d'usage identifiée.

On travaillera ensuite au recueil des informations pertinentes pour apprécier les expositions potentielles et les risques associés à chaque usage identifié du nano-produit.

► **Prise en compte des transformations du produit au cours de l'usage identifié**

	Intitulé de la question	Commentaires
Q1	Pour cette étape du cycle de vie, le produit subit-il des transformations au cours de son usage ?	Les informations collectées pour répondre à ces questions vont servir à définir l'état de la matrice du produit et à déterminer si son usage au cours de cette séquence génère des conditions particulières d'exposition, des situations modifiant la toxicité du nanomatériau ou l'apparition de nouveaux produits.
Q2	Le produit est-il susceptible de réagir avec d'autres produits au cours de cette séquence d'usage ?	
Q3	Le produit a-t-il fait l'objet d'une analyse des milieux qu'il va rencontrer au cours de cette étape de cette séquence d'usage ?	Cette recherche contribue à l'identification des compartiments environnementaux atteints et voies d'exposition les plus pertinentes.
Q4	Les conditions physico-chimiques d'utilisation du produit sont-elles stables au cours de cette séquence d'usage ?	Les modifications physico-chimiques constatées (température, pression, etc.) doivent permettre d'anticiper l'apparition de nouveaux produits (réaction chimique) et d'éventuelles nouvelles conditions d'exposition.
Q5	La durée de vie du produit a-t-elle identifiée au cours de cette étape cette séquence d'usage ?	La détermination de la durée de vie du produit pour une séquence d'usage permet de caractériser l'exposition pour cette séquence.

► **Modalités d'exposition au produit**

On travaillera ensuite au recueil d'informations sur les modalités d'exposition rencontrées pour les différentes situations d'exposition identifiées dans le cadre de l'usage conforme du produit ou de situations plus atypiques mais probables.

	Intitulé de la question	Commentaires
Q6	L'usage du produit est-il unique ou répété ?	<p>La fréquence d'utilisation des produits concernés est-elle définie pour chacune des phases d'utilisation et des utilisateurs concernés ? Quelle est la durée d'exposition réelle si celle-ci diffère de la durée d'utilisation ?</p> <p>Ces informations sont à la fois utiles pour caractériser l'exposition et déterminent le type de données toxicologiques à employer (aiguës ou chroniques)</p>
Q7	La durée d'utilisation / exposition du produit a-t-elle été identifiée ?	<p>Pour certains types de produit (ex. raquette de tennis) on appréciera la durée d'utilisation prévue du produit pour répondre à l'usage identifié.</p> <p>Egalement, ces informations sont à la fois utiles pour caractériser l'exposition et déterminent le type de données toxicologiques à employer (aiguës ou chroniques)</p>
Q8	Les modes de transfert/ relargage ont-ils été identifiés ? (abrasion, choc, etc.)	<p>On procédera ensuite à l'analyse des transferts et dispersions possibles du produit dans les milieux rencontrés lors de l'usage étudié :</p> <ul style="list-style-type: none"> a) A quelles conditions environnementales s'attendre pour chaque situation particulière d'utilisation identifiée ? (température, taux de renouvellement d'air, produit appliqué en atmosphère confinée/intérieure /extérieure) b) A-t-on identifié les modes de transfert ou de relargage pouvant être associés à l'utilisation étudiée ? (Par exemple dans le cadre de phénomènes d'abrasion ou de choc prévisible) ? c) Quels milieux peuvent être concernés par ces transferts (eau, sol, air) ? d) Dans ce cas quel est le périmètre d'exposition potentielle au produit ? (La classification ERC ECETOC-TRA peut aider car pour chaque catégorie ERC correspond une estimation de rejet de niveau 1). <p>Ces informations sont utiles pour la caractérisation des expositions</p>
Q9	Existe-il des mesures destinées à réduire l'exposition au produit ?	On appréciera si des mesures destinées à réduire l'exposition au produit sont prévues ou pas. Dans ce cas on tentera d'apprécier si ces mesures peuvent ne pas être respectées afin d'identifier une situation d'exposition liée à un usage détourné
Q10	L'exposition se fait-elle dans des conditions particulières ? (Activité physique importante, lieu de travail, lieu spécifique d'habitation, etc.)	L'appréciation de conditions particulières (exemple : activité physique importante, sommeil, espace confiné, port de protections, etc.) est utile à l'ajustement de l'évaluation des expositions.
Q11	Les voies d'exposition au produit ont-elles correctement étudiées ? (inhalation, contact cutané, ingestion)	On appréciera en fonction de l'activité étudiée les voies d'exposition (ECETOC -tra peut aider car il fait correspondre aux classifications PC, AC, PROC des voies d'exposition à envisager).

► **Caractérisation des populations et compartiments environnementaux cibles**

	Intitulé de la question	Commentaires
Q12	Le produit peut-il être transféré/relargué dans les milieux de vie ?	Ces informations doivent aider à déterminer les voies d'exposition et les compartiments environnementaux les plus pertinents pour cette séquence d'usage
Q13	Des compartiments environnementaux particulièrement à risque ont-ils été identifiés ?	L'identification de compartiments particulièrement à risque doit être intégrée à la réflexion des scénarios d'exposition à prendre en compte
Q14	Quelles sont les populations cibles ?	Ces informations doivent aider à identifier des situations d'exposition et les données toxicologiques à considérer (par exemple : considération de données relatives aux enfants si des enfants sont exposés).
Q15	Les spécificités des populations exposées ont-elles été étudiées ? (tout public, personnes sensibles, travailleurs, etc.)	

4 Construction des scénarios

► **Constructions de scénarios associés aux usages prévus**

L'ensemble des informations qui ont pu être collectées devrait permettre :

- d'identifier les différentes situations d'exposition associées à l'usage prévu du nano-produit et prendre en compte celles qui sont les plus probables et associées à des expositions de nature et niveaux différents ;
- de construire par la mise en relation des informations recueillies, les scénarios correspondants les plus représentatifs et pertinents
- d'apprécier si les informations sont suffisantes pour permettre la construction des scénarios nécessaires à l'évaluation des risques ou sinon pointer les informations indispensables à produire ou recueillir ou faire préciser la demande d'évaluation des risques ;
- par ce screening, de toute façon, de pointer les éléments sur lesquels des efforts de production de connaissance ou de recueil d'information doivent être réalisés pour permettre une bonne estimation de l'exposition et du danger.

► **Constructions de scénarios critiques ou d'usage dégradé**

L'ensemble des informations collectées permet aussi d'identifier les éléments à prendre en compte pour l'élaboration de scénarios pouvant entraîner une exposition critique à l'égard de l'évaluation du niveau de risques induit. Ces éléments critiques peuvent par exemple être :

- Des conditions environnementales particulières qui compte tenu des propriétés physico-chimiques du nano-produit peuvent majorer de façon notable l'exposition (par exemple utilisation dans conditions de température extrême, en zone très confinée) ;
- Des conditions d'usage qui peuvent entraîner des conditions d'exposition particulières (par exemple perçage d'un mur de béton) impliquer de nouvelles voie d'exposition du fait d'un usage non envisagé (par exemple succion par un enfant d'un objet comportant des nanomatériaux), ou majorer l'exposition (par exemple le non-respect des recommandations de précaution) ou impliquer une exposition de populations non prévues pouvant être plus sensibles (ex objet comportant des nanomatériaux laissé à portée d'un enfant).

L'enjeu est cependant de ne retenir que les situations critiques pouvant survenir avec une fréquence non négligeable. Pour illustration, il est raisonnable, dans le contexte de REACH, de penser que pour le consommateur non professionnel, l'ensemble des mesures de protection recommandées ne sera pas totalement pris en compte, voire inadapté.

► ***Construction éventuelle d'un scénario tenant compte d'éventuelles perceptions sociales au regard de l'usage du produit***

L'introduction de certaines situations d'exposition qui tiennent compte d'une éventuelle influence des perceptions à l'égard du produit sur les demandes possibles d'évaluation des risques doit être discutée.

Annexe 5 : Evaluation de l'exposition directe du consommateur

1 Introduction

L'exposition aux nanomatériaux issus d'un nano-produit lors de son usage (Figure 56) s'effectue soit de manière directe lorsque que l'utilisateur est en présence du nano-produit, soit de manière indirecte lorsque le nanomatériau contenu dans le nano-produit est dispersé dans l'environnement. L'objectif, de ce chapitre est de définir une méthode d'estimation de l'exposition en se limitant à l'exposition directe.

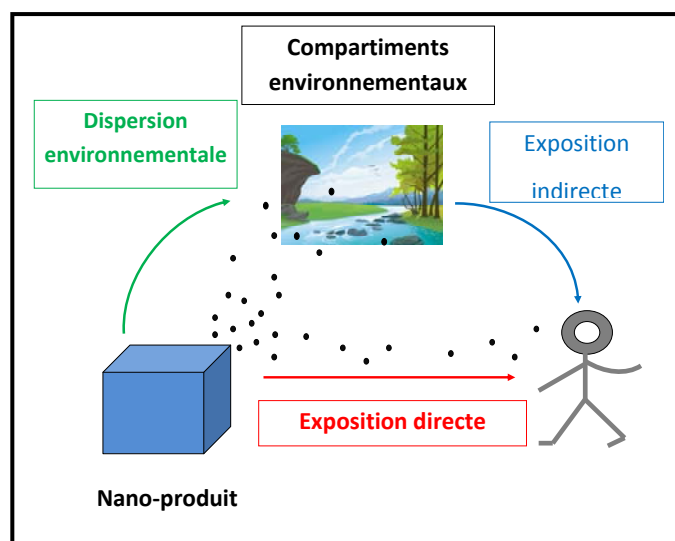


Figure 56 : représentation schématique des expositions directe et indirecte

Plusieurs outils et méthodes d'évaluation des risques ont été présentés et analysés dans le chapitre précédent (voir chapitre 2.2).

Globalement, la majorité de ces approches méthodologiques concernent des situations d'expositions professionnelles. Certains de ces outils, telle que la grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques (OFSP 2013), comportent un intérêt pédagogique en proposant des inventaires complets des paramètres à prendre en compte. En revanche, la manière de calculer certains de ces paramètres n'est pas documentée et reste très problématique. D'autres approches, comme celle de NanoRiskCat (Hansen, Baun *et al.* 2011), se limitent à proposer un lien entre des catégories générales de nanomatériaux et l'exposition qui en résulte sans prendre en considération les quantités potentiellement émises. De plus, ces différentes approches concernent directement les nanomatériaux plutôt qu'un nano-produit élaboré à partir de nanomatériaux. Enfin, le projet européen FP7 NanEX propose par ailleurs une base de données d'études d'évaluation de l'exposition et répertorie les paramètres utiles en distinguant les scénarios professionnels de ceux concernant l'usage de produits de consommation.

Au regard de cette analyse, le groupe de travail a entrepris de développer une nouvelle approche, basée sur les points forts des études précédentes, en tentant de combler chacune des lacunes identifiées. Cette proposition s'inspire aussi d'un modèle général développé pour calculer l'exposition aux contaminants génériques par voie aérienne adapté aux spécificités des nanomatériaux et extrapolé aux autres voies d'exposition.

2 Modélisation fonctionnelle de l'exposition directe aux nano-produits

2.1 Modèle général de l'exposition aux contaminants génériques par voie aérienne

De manière générale, le « terme source » pour une personne exposée directement à une contamination aérienne est défini comme la quantité de contaminant, présente dans la zone de respiration de l'individu, susceptible d'atteindre des organes cibles. Le concept de zone de respiration suppose que, dans cet espace, la concentration en contaminant de l'air est suffisamment homogène. La zone de respiration est souvent définie comme un hémisphère de rayon égal à 30 cm centré sur le nez ou la bouche (Jensen et O'Brien 1993).

L'exposition directe du consommateur dépend, *a priori*, des caractéristiques du produit (son état physique et la charge en contaminant qu'il contient) et des conditions d'utilisation de ce produit.

Pour déterminer la quantité de contaminant à laquelle un individu serait exposé lors de l'usage d'un produit, le terme source, Q_e , est obtenu en quatre étapes.

- étape 1 : évaluer la quantité de contaminant à risque, $Q_{cont.}$, contenu dans la matrice du produit ;
- étape 2 : en fonction de l'usage fait du produit, évaluer la quantité de contaminant susceptible d'être relâchée par le produit. Cette quantité est obtenue en appliquant le coefficient d'émission, $C_{émi}$. Ce coefficient est défini comme la probabilité qu'un élément soit relâché par le produit ;
- étape 3 : les produits relâchés vont ensuite se disperser. Cette dispersion est décrite par le coefficient de transfert, C_{tr} . La quantité de contaminant susceptible d'interagir avec une personne est déterminée à l'issue de cette troisième étape ;
- étape 4 : lorsque les particules sont relâchées par le produit, elles ont une certaine probabilité de se déposer dans des organes cibles. Cette probabilité est donnée par le coefficient de dépôt, C_{dep} .

Ainsi, la formulation générale du « terme source » pour une personne exposée est établie sur la base des quatre étapes précédentes :

$$Q_e = Q_{cont.} \times C_{émi} \times C_{tr} \times C_{dep}. \quad (1)$$

2.2 Description du modèle développé par le groupe de travail

Sur la base de la formulation générale du « terme source » pour une personne exposée, une modélisation fonctionnelle (Sicard, Vendel *et al.* 2012) de l'exposition directe des consommateurs aux nanomatériaux issus de nano-produits est proposée ci-dessous :

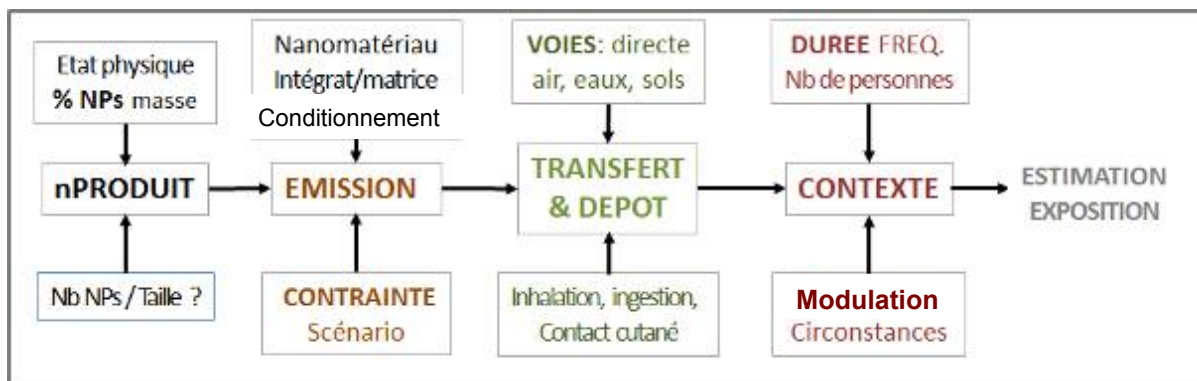


Figure 57 : modélisation fonctionnelle de l'exposition aux nanomatériaux

Par analogie avec la relation (1), l'exposition directe, **Ex**, est ici calculée à l'aide de l'équation suivante :

$$Ex = N . E . T . C \quad (2)$$

Où : **N** représente le potentiel de nanomatériaux qui pourraient se libérer de la matrice du produit, **E** la probabilité d'émission, **T** le potentiel de transfert et de dépôt et **C** le contexte d'utilisation du produit.

Les paragraphes suivants identifient les caractéristiques nécessaires à renseigner pour estimer chaque facteur de l'équation (2).

► **Caractéristiques du potentiel de nanomatériaux libérables**

Le potentiel de nanomatériaux libérables pourra être caractérisé par :

- la charge massique en nanomatériaux contenue dans le nano-produit ;
- l'état physique du produit : aérosol, gel, liquide, solide à faible ou forte liaison ;
- la distribution granulométrique des nanomatériaux susceptibles d'être relâchés par le nano-produit ;
- le mode d'intégration des nanomatériaux dans la matrice du produit.

► **Caractéristiques du potentiel d'émission**

Le potentiel d'émission traduisant la probabilité d'une particule de quitter le produit dépendra :

- de l'usage que le consommateur fait du produit, des contraintes appliquées lors de son utilisation (voir scénario) ;
- et du nano-produit considéré :
 - son état physique ;
 - le mode d'intégration du(es) nanomatériau(x) dans le produit ;
 - et éventuellement le conditionnement du(es) nanomatériau(x) dans le produit.

Le scénario sera plus ou moins émissif, en fonction des contraintes que l'on fera subir au produit, de ses transformations dues à son vieillissement ou d'une défaillance éventuelle de confinement pour un gaz ou un liquide.

Cette probabilité sera également fonction de l'état physique du nano-produit : elle tendra vers 1 pour un aérosol libre, mais pourra être très faible pour un produit solide (liaison forte avec la matrice) sous réserve des contraintes qui lui seront imposées. Il faudra aussi tenir compte du conditionnement du produit déterminant la possibilité d'une émission.

► **Caractéristiques du potentiel de transfert et de dépôt**

Lorsqu'une particule est émise, son transfert/dépôt vers l'homme (Figure 18) peut être :

- immédiat dans le cas d'une ingestion ou d'un dépôt cutané ;
- supporté par différents vecteurs comme l'air, l'eau ou les sols pour les trois voies d'exposition : l'inhalation, l'ingestion ou le dépôt cutané.

Le potentiel de transfert et de dépôt traduit la probabilité pour un nanomatériau d'atteindre et d'interagir avec l'homme. Une étude spécifique pour chaque voie d'exposition devra être envisagée.

Ainsi, cette probabilité tendra vers 1 pour une ingestion directe. Elle sera de plus en plus faible en fonction : du niveau des pertes lors du transfert et des conditions de dépôt pour les différentes voies d'exposition.

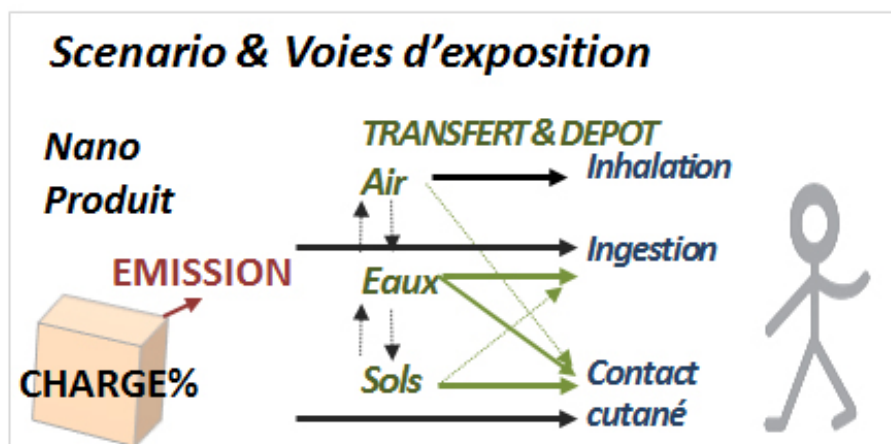


Figure 58 : voies de transfert et d'exposition

► Caractéristiques du contexte

Le contexte d'utilisation est défini par les scénarios envisagés. Il intègre différentes notions comme la durée cumulée d'exposition⁴⁴, ainsi que les circonstances d'usage, notamment la mise en place de moyens d'atténuation du risque (par exemple : mise en place de confinement) ou au contraire de conditions aggravantes d'utilisation (par exemple : absence de protections particulières).

2.3 Problématique de mise en œuvre

L'application de cette méthode fonctionnelle pour l'évaluation de l'exposition directe à l'aide de la relation (2), suppose de résoudre deux problèmes de nature très différente :

- Sera-t-on capable de proposer une estimation satisfaisante des caractéristiques précédentes pour chaque produit et chaque usage ?
- Chacun des facteurs (**N**, **E**, **T**, **C**) aura-t-il un poids relatif identique ou spécifique ? S'il est spécifique comment définir les différentes contributions ?

Afin de traiter ces difficultés, l'approche mise en œuvre par le groupe de travail s'est développée en trois étapes :

1. proposer un système théorique de score pour chaque facteur basé sur une approche physique et pragmatique au regard des phénomènes mis en jeu ;
2. tester ce système sur des scénarios de la littérature (Anses 2010; Nanex 2010) les soumettre à des jugements d'experts, et rechercher un consensus pour ajuster le poids relatif de chaque facteur ;
3. estimer le niveau d'incertitude inhérent à chaque facteur, afin d'élaborer un critère de pertinence (ou de non pertinence) de cette estimation.

3 Méthode d'évaluation du niveau d'exposition

3.1 Logique générale de détermination du niveau d'exposition

L'estimation d'un niveau d'exposition consiste à réaliser les étapes successives suivantes pour chaque voie d'exposition :

⁴⁴ Seule l'exposition individuelle est analysée dans ce chapitre, le nombre de personnes potentiellement exposées devra être pris en compte dans une étape ultérieure d'évaluation de l'impact sanitaire destinée à définir une gestion adaptée.

- 4) assigner un score pour chaque paramètre du modèle ainsi qu'un poids d'incertitude qualifiant la confiance associée à ce score ;
- 5) calculer le score d'exposition résultant, **Es**, (en fonction de ces scores) et l'incertitude sur ce score, **ΔEs**, (en fonction des poids d'incertitude) ;
- 6) déterminer le ou les niveaux d'exposition en fonction du score d'exposition **Es** et de son incertitude **ΔEs**. Le degré de pertinence de ce résultat est déterminé à partir de **ΔEs**.

3.2 Définition du système de score

Afin de prendre en compte le potentiel libérable de nanomatériaux, les probabilités d'émission, de transfert et de dépôt et le paramètre de contexte, le système de score retenu repose sur les deux principes suivants :

- attribuer à chaque facteur de la relation (2) un poids sous forme d'une puissance (positive ou négative) de 10 ;
- considérer le score de l'exposition comme le logarithme du produit des poids.

Ainsi, en attribuant à **N** un poids de la forme 10^{Nm} , à **E** un poids de 10^{Em} , à **T** un poids de 10^{Tr} et à **C** un poids de 10^{Co} la relation (2) prend la forme suivante :

$$Ex = 10^{Nm} \cdot 10^{Em} \cdot 10^{Tr} \cdot 10^{Co} \quad (3)$$

et le score de l'exposition, **Es**, s'écrit :

$$Es = \log(Ex) = Nm + Em + Tr + Co \quad (4)$$

Où : **Nm** représente le score du potentiel de nanomatériaux libérables, **Em** le score du potentiel d'émission, **Tr** le score du potentiel de transfert et de dépôt et **Co** le score du contexte d'utilisation.

3.3 Attribution des scores d'exposition

► Score du potentiel de nanomatériaux (Nm)

Le potentiel de nanomatériaux est tout d'abord considéré, comme la fraction massique (exprimée en %) de nanomatériaux manufacturés contenus dans la matrice du produit. Cette donnée est *a priori* choisie car elle est plus souvent accessible que le nombre de particules et la distribution en taille, qui pourront être considérés par la suite.

Après inventaire des fractions massiques correspondantes aux nanomatériaux sur le marché, des seuils massiques discriminants sont proposés dans le Tableau 28 pour les trois types de matrices (solide, gel ou liquide, et aérosol).

Tableau 28 : attribution du score **Nm** en fonction de la fraction massique de nanomatériaux

Type de matrice	Pourcentage massique de nanomatériaux dans le nano-produit								
	Faible			Moyen		important			
Aérosol, gaz	... 10 ⁻⁶ %...			... 10 ⁻⁴ % ...					
Gel, liquide	... 0,1 %...			... 3% ...					
Solide	... 0,5 %...			... 5% ...					
pondération 10 ^{Nm}	110 ⁴ 10 ⁸	
Score Nm	0	1	2	3	4	5	6	7	8

En l'absence d'information sur la distribution en dimension des nanomatériaux, cette première approche « massique » permet d'obtenir un score global qu'il conviendra de majorer (+1) dans le cas où les informations disponibles permettent de présumer une forte proportion de particules de faibles dimensions (< 50 nm)

Les principales sources d'incertitudes pouvant affecter le score, **Nm**, sont liées à la qualité des informations recueillies sur le nano-produit notamment :

- le pourcentage massique de nanomatériaux indiqué par le producteur dans le nano-produit ;
- la distribution en dimension particulière donnée par le producteur ;
- le niveau de confiance sur les informations fournies par le producteur.

► **Score du potentiel d'émission (Em)**

L'attribution d'un score d'émission consiste à estimer la probabilité pour un nanomatériau à se libérer du produit.

Cette probabilité est fonction de deux éléments antagonistes:

- l'usage du nano-produit, qui peut favoriser plus ou moins la libération du nanomatériau: utilisation normale, usure, abrasion, intempéries, vieillissement, etc. ;
- les caractéristiques du nano-produit : son état physique, la nature de la liaison avec la matrice, le conditionnement du nanomatériau dans le produit.

Compte tenu de l'estimation de ces caractéristiques, une valeur de probabilité et un score d'émission seront définis, au regard du Tableau 29.

Tableau 29 : attribution du score Em en fonction du scénario et du nano-produit

Emissivité	Faible	Moyenne	Importante
10^{Em}	10^{-4} 10^{-2}1
Score Em	-4.....	-3	-2 -1.....0

Les principales sources d'incertitudes concernant l'estimation du score **Em** sont liées aux éléments suivants :

- présence ou absence dans la littérature de données sur le potentiel de relargage des nanomatériaux dans les conditions du scénario ;
- stabilité physico-chimique des nanomatériaux compte tenu du scénario ;
- niveau de réalisme du scénario considéré, en particulier pour les usages dégradés.

► **Score du potentiel de transfert et de dépôt (Tr)**

L'attribution d'un score au potentiel de transfert et de dépôt consiste à estimer la probabilité pour un nanomatériau d'atteindre et d'interagir avec l'homme en fonction des différentes voies d'exposition. Chaque voie d'exposition devra faire l'objet d'une estimation particulière, les scores d'exposition retenus seront spécifiques d'une voie d'exposition : inhalation, ingestion ou contact cutané.

Ainsi, une probabilité élevée traduira à la fois un transfert quasi sans perte et un dépôt important au niveau de la cible. En fonction du scénario, le transfert et le dépôt seront plus ou moins important. Les valeurs de probabilité retenues et le score relatif sont indiqués au Tableau 30.

Tableau 30 : attribution du score Tr pour chaque voie d'exposition

Potentiel de transfert et de dépôt	Faible	Moyen	Important
Pondération 10^{Tr}	10^{-4} 10^{-2}1
Score Tr	-4.....	-3	-2... -10

Les principales sources d'incertitudes pouvant biaiser l'estimation du score **Tr** sont dues aux phénomènes suivants :

- les aléas environnementaux conditionnant le transfert des nanoparticules émises ;
- la transformation possible des nanoparticules par interaction avec l'environnement ;
- la transformation des nanoparticules du fait du scénario d'usage ;
- les conditions aérauliques dans l'environnement proche du consommateur et au voisinage du nano-produit.

► **Score du contexte de l'usage du nano-produit (Co)**

L'attribution d'un score 'Contexte' résulte de la somme d'un premier score, **Co1**, relatif au facteur temps (durée cumulée d'exposition) et d'un second score, **Co2**, relatif aux circonstances particulières du scénario prenant en compte les moyens d'atténuation du risque mis en place. Les scores relatifs au contexte sont précisés dans le Tableau 31.

Tableau 31 : attribution du score Co en fonction du facteur temps et des circonstances du scénario

Durée d'exposition	Faible		Moyen			Important			
<i>Pondération</i> 10^{Co1}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}	1	10	10^2	10^3		
Conditions particulières	Atténuation forte		Atténuation faible			Pas d'atténuation			
<i>Pondération</i> 10^{Co2}	10^{-1}		1			10^1			
$10^{Co} = 10^{Co1+Co2}$	10^{-4}	10^{-3}	...	1	10...	10^3	10^4		
Score Co	-4...	-3	-2	...	0	1...	2	...3	4

Les principales sources d'incertitudes concernant l'estimation du score **Co** sont liées aux éléments suivants :

- fiabilité des données relatives aux durées d'exposition (exposition chronique, exposition aiguë),
- fiabilité des données relatives aux circonstances du scénario,
- présence ou absence de moyens de protection et niveau de performances de ces moyens.

► **Calcul du score de l'exposition directe**

Pour chaque facteur, la plage de variation du score est définie en fonction du poids attribué à chaque niveau d'intensité et, comme indiqué au paragraphe 3.2, le score de l'exposition, **Es**, est de la forme :

$$Es = \log(Ex) = Nm + Em + Tr + Co \quad (5)$$

Ainsi, l'étendue des scores de l'exposition est donnée dans le Tableau 32.

Tableau 32 : score de l'exposition

Score	Etendue	
Nm	0	8
Em	-4	0
Tr	-4	0
Co	-4	4
Es = Nm+Em+Tr+Co	-12	12

3.5 Poids relatifs du score de chaque facteur de l'exposition

Chaque facteur pris en compte pour l'évaluation de l'exposition ne contribue pas avec le même poids en termes d'évaluation. Dans le système de score, cette pondération peut se traduire par l'étendue du score (ou plage de variation) attribuée à chacun de ces paramètres. Ainsi, le poids relatif, Pr , de chaque score est défini par la relation suivante :

$$Pr(X) = \frac{|X|}{|Np| + |Em| + |Tr| + |Co|} \quad (6)$$

avec : $X = Nm ; Em ; Tr ; Co$

$|X|$: étendue du score

Le Tableau 33 résume les poids relatifs calculés en fonction des plages de variation attribuées à chaque score.

Tableau 33 : poids relatif de chaque score

Score	Nm	Em	Tr	Co
Etendue	8	4	4	8
Pr (%)	33,3 %	16,7 %	16,7 %	33,3 %

Cette répartition n'a aucune justification théorique, en revanche elle s'appuie sur :

- l'expérimentation de différents systèmes de scores appliqués à des cas décrits dans la littérature ;
- une étude de sensibilité du score obtenu en fonction des systèmes utilisés ;
- les avis des experts du groupe de travail afin d'aboutir à un consensus de travail.

3.6 Estimation des incertitudes

L'incertitude sur la valeur d'un facteur (source, émission, transfert ou contexte) est déclinée sur trois niveaux (faible, moyen et fort) auxquels on affecte un poids d'incertitude comme indiqué dans le Tableau 7. De plus, par convention, l'estimation de l'exposition directe est impossible en cas d'absence de données sur l'un des facteurs.

Tableau 34 : niveau d'incertitude

Niveau d'incertitude	Poids d'incertitude	Justification
faible	0	Données bibliographiques consolidées Valeurs expérimentales reconnues
moyen	1	Données bibliographiques contradictoires Valeurs expérimentales douteuses
fort	2	Données bibliographiques sur un produit similaire, sur des scénarios proches Valeurs expérimentales sur un produit similaire, sur des scénarios proches Données sur un produit éloigné

Ainsi, chaque facteur sera assorti d'une incertitude exprimée par un poids compris dans une gamme allant de 0 à 2. Compte tenu du poids relatif des scores, Pr (Tableau 33), le poids d'incertitude associé à l'exposition directe, $P(Ex)$, sera déterminé par la relation suivante :

$$P(Ex) = 2 P(N) + P(E) + P(T) + 2 P(C) \quad (7)$$

Il sera compris dans un domaine allant de 0 à 12 comme l'indique le Tableau 35.

Tableau 35 : domaine de variation du poids d'incertitude sur l'exposition

Facteur	Etendue du poids d'incertitude		Coefficient pondérateur
N	P(N) :	0 2	2
E	P(E) :	0 2	1
T	P(T) :	0 2	1
C	P(C) :	0 2	2
$P(Ex) = 2P(N) + P(E) + P(T) + 2P(C)$			
Ex	0 12		

Le domaine de variation du poids, exprimant l'incertitude sur l'exposition directe, est divisé en trois classes auxquelles est attribuée une incertitude (ΔEs) sur le score de l'exposition (Es) comme présenté dans le Tableau 36.

Tableau 36 : incertitude sur le score de l'exposition

Poids d'incertitude $P(Ex)$	$0 \leq P(Ex) \leq 4$	$4 < P(Ex) \leq 8$	$8 < P(Ex) \leq 12$
ΔEs	± 1	± 2	± 3

Ainsi par exemple, pour un poids d'incertitude compris entre 0 et 4 le score de l'exposition sera affecté de plus ou moins un point de score Es .

3.7 Détermination du niveau d'exposition et du degré de pertinence

Une fois les scores Es et leurs incertitudes ΔEs estimés pour chacune des trois voies d'exposition, les niveaux d'exposition correspondants sont déterminés ainsi que le degré de pertinence de ces évaluations.

► Scores et classes de l'exposition

L'intervalle du score de l'exposition Es (compris entre -12 et 12) est arbitrairement divisé en quatre classes de même largeur définissant ainsi les quatre classes d'exposition possibles :

- faible [-12 ; -6]
- modéré]- 6 ; 0]
- important]0 ; +6]
- très important]+6 ; +12]

Le niveau d'exposition pour une voie est obtenu par simple report du score d'exposition Es pour cette voie et de son incertitude ΔEs sur cette échelle divisée en 4 niveaux.

En fonction de l'intervalle d'incertitude ΔEs , plusieurs niveaux d'exposition peuvent être touchés. Lorsque c'est le cas, si deux zones sont concernées, on considère les deux niveaux d'exposition.

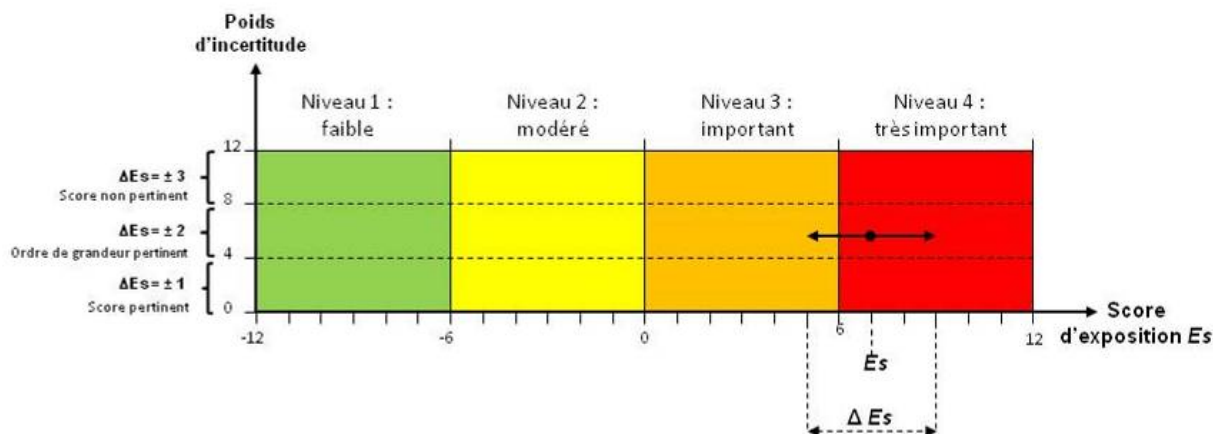


Figure 59 : détermination d'un niveau d'exposition pour une voie d'exposition en fonction du score d'exposition (E_s) et de son incertitude (ΔE_s)

Ces classes d'exposition seront associées aux classes de danger pour évaluer le risque relatif au nano-produit et au scénario considérés.

► **Degré de pertinence de l'évaluation**

Comme précisé précédemment, en cas d'absence de données pour l'un des facteurs une estimation pertinente de l'exposition n'est pas possible, il est inutile alors de poursuivre l'étude.

Le score obtenu est à considérer en fonction des incertitudes associées, comme le montre le Tableau 37 où l'incertitude ΔE_s , allant de ± 1 à ± 3 points de score, peut atteindre au maximum deux niveaux d'exposition. Ainsi, le score déterminé, et donc le niveau d'exposition correspondant, seront affectés d'un degré de pertinence. Ce dernier se décline suivant les trois niveaux d'incertitudes comme l'indique le Tableau 37.

Tableau 37 : degré de pertinence du score de l'exposition

Degré de pertinence	Fiable	Moyennement fiable	Peu fiable
Condition	$\Delta E_s = \pm 1$ $0 \leq P(Ex) \leq 4$	$\Delta E_s = \pm 2$ $4 \leq P(Ex) \leq 8$	$\Delta E_s = \pm 3$ $8 \leq P(Ex) \leq 12$
Signification en matière de pertinence du score	L'estimation du score obtenu (et donc du niveau d'exposition) est jugée pertinente	L'ordre de grandeur du score obtenu est jugé pertinent Des données plus fiables sont à rechercher pour une amélioration	Le score obtenu est jugé non pertinent Des données plus fiables sont à rechercher pour diminuer le niveau d'incertitude

► **Synthèse des résultats de l'évaluation**

Les résultats de l'évaluation sont reportés de manière à faire figurer les niveaux d'exposition estimés pour chaque voie d'exposition et les degrés de pertinence associés à ces estimations comme proposé dans la Figure 60.

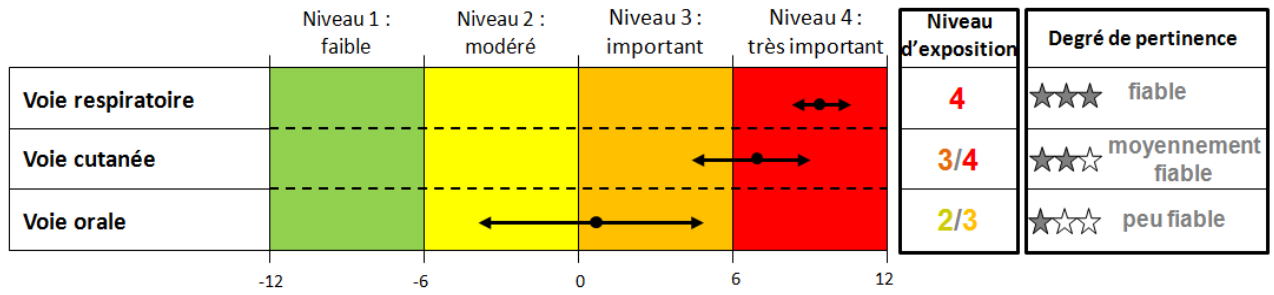


Figure 60 : exemple de représentation schématique des résultats d'évaluation des niveaux d'exposition et des degrés de pertinence pour une séquence d'usage

Annexe 6 : évaluation des effets toxiques

1 Introduction

L'évaluation du danger du nano-produit est réalisée uniquement en fonction de la toxicité du nanomatériau étudié, et ne prend en compte ni la toxicité des constituants de la matrice qui doit être évaluée par ailleurs, ni les nanomatériaux relargués par usure du nano-produit, dont la composition peut différer des nanomatériaux initialement intégrés dans le produit.

► **Types de données considérées**

L'évaluation de la toxicité du nanomatériau doit faire l'objet d'une revue de la littérature scientifique la plus exhaustive possible. Ce recueil doit prendre en compte aussi bien les études réalisées sur cultures de cellules (études *in vitro*) que celles menées chez l'animal (études *in vivo*) et chez l'homme. Cette revue de la littérature doit être complétée au niveau des propriétés toxiques non connues du nanomatériau, par une recherche portant sur la toxicité du matériau parent ou de matériaux analogues.

Pour la majorité des nanomatériaux évalués, et afin de pallier les manques éventuels de données toxicologiques, un recueil des paramètres de caractérisation physico-chimique de chaque nanomatériau doit également être entrepris. En effet, les propriétés toxicologiques de ces objets résultent de leurs caractéristiques physico-chimiques. Si ces données de caractérisation ne peuvent pas pour l'heure être correctement interprétées pour prédire les interactions d'un nanomatériau avec le vivant (effets toxicologiques), certaines d'entre elles (ou certaines combinaisons d'entre elles) pourraient cependant constituer des alertes de danger (exemple : forme fibreuse et paradigme amiante).

Conformément aux travaux de l'ISO pour lesquels ont été identifiés huit paramètres physicochimiques clés des nano-objets et leurs agrégats et agglomérats (NOAA) manufacturés à caractériser au préalable de toute étude toxicologique⁴⁵, il convient de s'intéresser aux paramètres physicochimiques listés au chapitre 2.1.

► **Résultats générés**

La compilation des résultats d'essais toxicologiques pertinents et des propriétés physico-chimiques du nanomatériau et/ou de matériaux parents ou analogues permet de déterminer un score de danger assorti d'une incertitude pour chacune des trois voies d'exposition majeures que sont l'inhalation, l'ingestion et le contact cutané. Ces diverses évaluations quantifiées sont ensuite traduites pour chacune de ces voies d'exposition en termes de niveau de danger et de degré de pertinence associé. Ceux-ci seront ensuite mis en relation avec les niveaux d'exposition correspondants, afin de proposer des niveaux de risque pour la santé.

► **Prise en compte des incertitudes**

Le calcul d'un poids d'incertitude, en lien avec d'une part la disponibilité des données et d'autre part, leur niveau de significativité pour l'effet recherché a pour objectif de pondérer le score de danger ainsi calculé. Si le poids d'incertitude est trop élevé lors de la détermination du niveau de danger, cela signifie que l'évaluation n'est pas réalisable en l'état actuel des connaissances.

⁴⁵ FD ISO/TR 13014

2 Méthode d'évaluation du niveau de danger toxicologique

2.1 Questions préliminaires

► Toxicité de la matrice

Afin de vérifier l'applicabilité de la présente méthode de calcul d'un score de danger pour le nanomatériau dans un nano-produit bien défini, il convient de s'assurer au préalable qu'aucun constituant de la matrice :

- ne comporte une toxicité aiguë,
- n'est classé Cancérogène, Mutagène et/ou Reprotoxique (CMR) en accord avec la réglementation CLP⁴⁶.

Le cas échéant, la toxicité du produit doit au préalable être évaluée avant de commencer une évaluation spécifique de sa composante nanométrique. Dans le cas d'une absence de toxicité connue pour la matrice, la détermination du score de danger est poursuivie par l'identification de matériaux chimiquement proches. L'objectif de cette étape est de vérifier l'absence de toxicité de la matrice.

► Définition de matériaux parents ou analogues potentiels

Afin de combler les lacunes pouvant affecter les données toxicologiques concernant le nanomatériau, seront prises en compte les propriétés de toxicité d'une substance la plus proche chimiquement du nanomatériau. L'identification des effets toxiques de ce matériau similaire ne se recherche, d'une part, qu'en absence de données pertinentes pour le nanomatériau considéré et au cas par cas pour les données manquantes. D'autre part, l'utilisation de données de substitution s'assortit d'une incertitude exprimée dans le résultat final.

Pour la suite de l'évaluation, l'évaluateur doit déterminer la substance qui pourra être prise en référence dans ce cadre. Il peut s'agir, en premier lieu, du matériau parent c'est-à-dire du même matériau, de nature chimique et structure cristalline identiques, à l'échelle micro ou macroscopique. En absence d'un matériau parent pertinent, un matériau dit « analogue » peut être employé à cet effet. Ce dernier doit posséder une composition similaire et/ou une phase cristalline de la même catégorie chimique, ainsi que des propriétés physico-chimiques similaires documentées. S'il existe, le matériau parent sera préféré au matériau analogue. Enfin, s'il existe plusieurs alternatives de matériaux analogues, le matériau le plus toxique sera celui à prendre en compte, et ce pour chacune des voies d'exposition considérées.

2.2 Démarche générale de détermination du niveau de danger

L'estimation d'un niveau de danger consiste à réaliser les étapes successives suivantes pour chaque voie d'exposition :

- 1) vérifier si des effets irréversibles graves sont connus pour le nanomatériau étudié ou son matériau parent. Le cas échéant, le niveau de danger est maximal avec une incertitude nulle. Dans le cas contraire, l'évaluation continue ;

⁴⁶ Dans le cadre du règlement CLP (en anglais : *Classification, Labelling, Packaging*) CE n° 1272/2008 du Parlement européen relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques et des mélanges, sont considérés comme agents CMR toutes les substances classées en tant que CMR avérés (Carc. 1A, Muta. 1A, Repro. 1A), présumés pour l'homme (Carc. 1B, Muta. 1B, Repro. 1B) et suspectés (Carc. 2, Muta. 2 et Repro. 2). Il faut noter que la classification CLP ne constitue pas une liste exhaustive des substances dangereuses, et donc, que la liste des substances CMR dont la classification est harmonisée n'est pas une liste exhaustive des substances CMR. D'autres substances peuvent être classées cancérigènes et/ou mutagènes et/ou toxiques pour la reproduction sur la base des critères figurant à l'annexe I du règlement CLP.

- 2) assigner un score à chaque étape du logigramme (voir Figure 61) ainsi qu'un poids d'incertitude qualifiant la confiance associée à ce score. Lorsque les données *in vivo* ne sont pas concluantes, les effets *in vitro*, ainsi que les propriétés physico-chimiques ayant un impact toxicologique sont recherchés ;
- 3) calculer à l'aide de ces résultats :
 - a. le score de danger pour les effets locaux, D_l , en fonction de ces scores) et l'incertitude sur ce score, ΔD_l , (en fonction des poids d'incertitude) ;
 - b. le score de danger pour les effets systémiques, D_s , en fonction de ces scores) et l'incertitude sur ce score, ΔD_s , (en fonction des poids d'incertitude) ;
- 4) déterminer les niveaux de danger et degrés de pertinence pour chacun de ces deux scores de danger et de leurs incertitudes associées ;
- 5) assigner le résultat le plus défavorable (niveau de danger et degré de pertinence) parmi les deux à la voie d'exposition étudiée (application du principe de précaution).

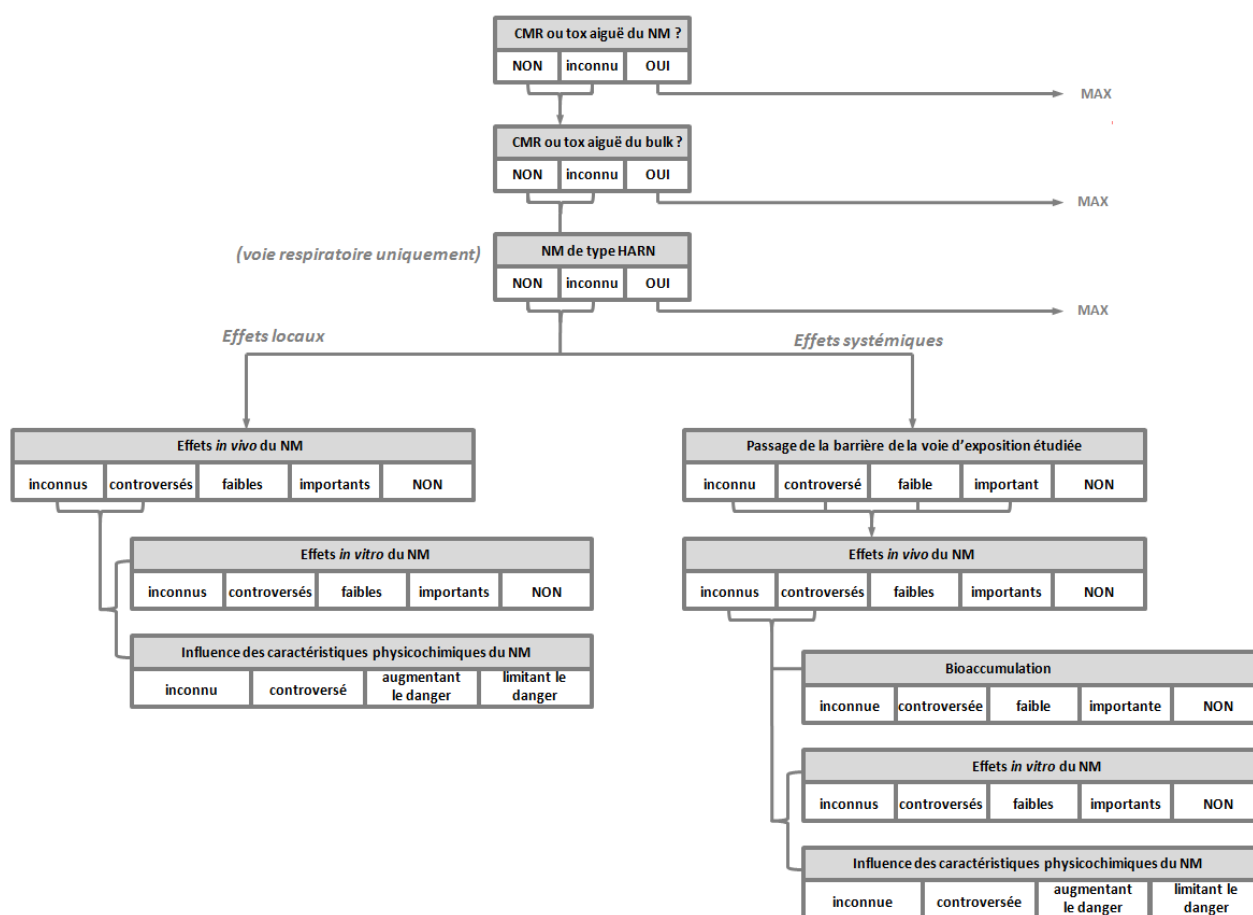


Figure 61 : schéma général d'évaluation du niveau de danger pour une voie d'exposition

2.3 Détermination des scores de danger et des poids d'incertitudes spécifiques à la voie d'exposition

L'évaluation du danger appuyée par l'étude systématique des connaissances en toxicologie du nanomatériau permet la détermination d'un score de danger assorti d'une valeur d'incertitude pour chacune des trois voies d'exposition majeures (respiratoire, cutanée et orale).

Le déroulement de l'évaluation du niveau de danger pour une voie d'exposition est schématisé dans la Figure 61. Dans la pratique, l'utilisateur suit pour chacune des voies d'exposition le parcours de questions présenté dans cette figure et détermine à chaque étape toxicologique (exemple : effets locaux *in vivo* pour les effets locaux), la réponse à

apporter parmi celles prédéfinies (effets faibles / effets importants / effets controversés / effets inconnus / ou absence d'effets observés).

Pour cela, l'évaluateur doit tout d'abord rechercher les données disponibles pour chacun des effets considérés pour l'étape (listés dans l'Annexe 7) et les analyser. L'effet entraînant la réponse la plus défavorable en termes de risques est retenu pour répondre à la question posée.

À chacune des réponses prédéfinies est associée un score de danger et un poids d'incertitude prédéfinis. L'addition de ces résultats chiffrés permet alors d'établir en fonction des réponses apportées par l'évaluateur les scores de danger liés aux effets locaux et systémiques (nommés respectivement D_l et D_s) ainsi que les poids d'incertitude qui leur sont associés (nommés respectivement $P(D_l)$ et $P(D_s)$).

Il est à noter que, lorsque certaines données spécifiques au nanomatériau manufacturé étudié ne sont pas disponibles, des informations non spécifiques mais cependant jugées pertinentes peuvent être utilisées pour les remplacer. Néanmoins, l'utilisation de telles données doit être dûment justifiée (condition nécessaire) et entraîne une incrémentation de +1 du poids d'incertitude.

Au final, les scores et poids d'incertitude sont compris dans un intervalle de notes comprises entre 0 à 6. L'évaluation pouvant dans certains cas aboutir à des notes supérieures à 6, celles-ci sont écrêtés à la valeur maximale de 6.

2.3.1 Effets irréversibles très graves connus

Pour chacune des voies d'exposition, il convient, tout d'abord, de rechercher les effets irréversibles. Pour chacune des voies d'exposition, il convient, tout d'abord, de rechercher les effets irréversibles très graves du nanomatériau étudié ou du matériau similaire, parent ou analogue. Pour la voie d'exposition considérée, le nanomatériau ou le matériau similaire :

- comporte-t-il une toxicité aiguë ?
- est-il classé Cancérogène, Mutagène et/ou Reprotoxique (CMR) en accord avec la réglementation CLP ?

Lorsqu'au moins un effet irréversible très grave est connu pour le nanomatériau (répondant aux critères de classifications du règlement CLP, par exemple pour la toxicité aiguë/chronique catégorie 1, CMR 1A et 1B, etc.), l'évaluation s'arrête à cette étape et le score de danger attribué est le score maximal. L'incertitude étant jugée négligeable, le poids d'incertitude a une valeur nulle. On suppose de manière générale qu'en l'absence de données spécifiques au nanomatériau que son niveau de toxicité est au moins aussi élevé que celui de son matériau parent. Par conséquent, si ce dernier est classé CMR, alors le score de danger est maximal.

Dans le cas contraire (absence de toxicité irréversible très grave connue pour tous ces effets pour le nanomatériau et le matériau similaire), l'évaluation se poursuit par l'étude des effets locaux et systémiques en rapport avec la voie d'exposition considérée.

De manière spécifique à la voie respiratoire, le danger est considéré maximum dès lors que le nanomatériau s'apparente à une fibre à facteur de forme élevé⁴⁷ (HARN : *high aspect ratio nanoparticle*) et biopersistante pour lesquelles des niveaux de danger élevés (paradigme amiante) sont attendus (Tran, Hankin *et al.* 2008).

2.3.2 Effets locaux et effets systémiques

Une fois en contact avec l'organisme par quelles que voies que ce soit, le nanomatériau peut déclencher des effets toxiques locaux sur le site de contact ou à distance, généralement après absorption puis distribution *via* la circulation générale.

⁴⁷ Nanofils et nanobatonnets dont le rapport longueur diamètre est supérieur à 10

Pour chacun de ces deux aspects, les scores de danger et poids d'incertitude varient entre 0 et 6, selon une échelle arbitrairement fixée, en fonction de la nocivité du nanomatériau testé, de la disponibilité des études de toxicité et des paramètres mesurés. Les scores de danger associés aux effets locaux et systémiques sont respectivement nommés D_l et D_s . Les poids d'incertitudes associés à ces scores sont respectivement nommés $P(D_l)$ et $P(D_s)$.

Les données *in vivo* sont considérées comme les plus importantes à obtenir et les mieux adaptées permettant de renseigner un score de danger avec une faible incertitude. En l'absence de données *in vivo* concluantes, les données *in vitro* et les paramètres physico-chimiques pertinents pour les effets toxicologiques sont considérés. Il est toutefois important de noter que l'utilisation de telles données alternatives entraîne une augmentation du poids d'incertitude et donc, une plus grande incertitude sur le score final.

Les scores et poids sur lesquels repose ce modèle semi-quantitatif d'évaluation du danger toxicologique ont été fixés de manière à faire coïncider les résultats de sortie de ce modèle avec les niveaux de danger/degré de pertinence déterminés par le groupe de travail pour des cas de figure clés (voir Annexe 8).

► **Détermination du score de danger D_l et du poids d'incertitude $P(D_l)$ pour les effets locaux**

Les effets locaux s'exerçant à l'endroit du contact du nanomatériau avec l'organisme, ils sont différenciés selon la voie d'exposition : respiratoires par inhalation, digestifs par voie orale, et cutanés. Les effets sont tout d'abord recherchés *in vivo* et correspondent aux scores présentés dans le Tableau 38. Afin d'aider l'évaluateur, une liste d'effets est présentée dans l'Annexe 8 de ce document.

Tableau 38 : scores de danger et poids d'incertitude pour la partie « effets locaux *in vivo* »

Effets locaux ; <i>in vivo</i>	Score de danger	Poids d'incertitude	Conditions
Non	0	0	Il est établi que le nanomatériau n'a aucun effet pour chaque effet recherché et qu'aucun autre effet n'est connu
Absence de données	1	2	Aucun effet n'est connu mais des données relatives à au moins un des effets obligatoirement étudiés ne sont pas disponibles
Données controversées	2	1	Données controversées pour au moins un effet important OU controversées pour un effet faible et pas d'effet important avéré
Peu important	2	0	Absence d'effets avérés importants et au moins un effet avéré dit faible (exemple : stress oxydant, cytotoxicité, effets réversibles)
Important	6	0	Au moins un effet important est avéré. Exemples : génotoxicité, activité pro-inflammatoire chronique (survenue de fibrose ou d'emphysèmes, effet prothrombotique)

Si les données *in vivo* permettent de conclure à l'existence d'un effet ou l'absence d'effets, le poids d'incertitude est nul et il convient de procéder ensuite à l'étude des effets systémiques (passage de la barrière, toxicité organo-spécifique et bioaccumulation).

En revanche, si les données *in vivo* ne permettent pas de conclure (poids d'incertitude non nul), les effets *in vitro* et les caractéristiques physico-chimiques du nanomatériau doivent être évalués, selon les tableaux suivants. Puisque les données ne proviennent pas d'études *in vivo*, le poids d'incertitude est alors majoré de 1, sauf en cas d'effets locaux importants.

Tableau 39 : scores de danger et du poids d'incertitude pour la partie « effets locaux / *in vitro* »

Effets locaux ; <i>in vitro</i>	Score de danger	Poids d'incertitude	Exemples
Non	0	1	
Absence de données	1	2	

Effets locaux ; <i>in vitro</i>	Score de danger	Poids d'incertitude	Exemples
Données controversées	1	2	
Peu important	1	1	stress oxydant, cytotoxicité, effets réversibles
Important	3	1	génétoxicité, activité pro-inflammatoire chronique (survenue de fibrose ou d'emphysèmes), effet prothrombotique

Tableau 40 : scores de danger et poids d'incertitude pour la partie « effets locaux / caractéristiques physico-chimiques »

Effets locaux ; Caractéristiques physico-chimiques	Score de danger	Poids d'incertitude	Exemples
Caractéristiques limitant le danger	0	1	Enrobage bloquant les émissions de ROS
Absence de données	0	2	
Données controversées	1	2	
Caractéristiques augmentant le danger	1	0	Taille: 15-30nm

Les scores et poids d'incertitude associés à chacune des réponses prédéfinies pour cette étape sont respectivement additionnés pour déterminer le score de danger pour les effets locaux D_i et le poids d'incertitude $P(D_i)$ qui lui est associé. Ces scores de danger et poids d'incertitudes varient donc entre 0 et 6.

► **Détermination du score de danger D_s et du poids d'incertitude $P(D_s)$ pour les effets systémiques**

Les effets systémiques du nanomatériau avec l'organisme sont estimés par combinaison de trois paramètres que sont :

- le passage de la barrière de la voie d'exposition considérée ;
- la toxicité organospécifique ;
- et la bioaccumulation.

❖ Passage de la barrière de la voie d'exposition

Si la littérature prouve sans ambiguïté que le nanomatériau ne passe pas la barrière, l'effet à distance est considéré comme nul. L'évaluation du danger se limite au score des effets locaux déterminé précédemment. Dans les autres cas, c'est-à-dire si le nanomatériau est capable de passer la membrane de la voie d'exposition ou s'il ne peut être prouvé de manière concluante qu'il ne passe pas la membrane, les effets systémiques sont déterminés en s'intéressant à la toxicité organospécifique et à la bioaccumulation potentielles.

Tableau 41 : conditions d'étude des effets systémiques en fonction des connaissances relatives au passage de la barrière de la voie d'exposition

Effets systémiques ; passage de la barrière	Validité des données	Effets systémiques
Non	Données concluantes	Pas d'effet systémique
Oui, important	Données concluantes (accumulation, translocation)	À étudier
Oui, faible	Données concluantes mais pour de faibles quantités ou pour des conditions particulières (ex : peau lésée)	
Controversé	Preuves faibles ou controversées	

Inconnu	Absence de données	
---------	--------------------	--

❖ Toxicité organospécifique

L'étude de la toxicité organospécifique suit la démarche proposée pour la recherche des effets locaux : si les données *in vivo* ne permettent pas de conclure clairement à l'existence d'un effet ou à l'absence d'effets, les données *in vitro* et les paramètres physico-chimiques pertinents pour les effets toxicologiques sont considérés.

Tableau 42 : scores de danger et poids d'incertitude pour la partie « effets systémiques / toxicité organospécifique *in vivo* »

Toxicité organospécifique ; <i>in vivo</i>	Score de danger	Poids d'incertitude	Conditions
Non	0	0	
Absence de données	1	2	
Données controversées	2	1	
Peu important	2	0	stress oxydant, cytotoxicité, effets réversibles
Important	6	0	génotoxicité, activité pro-inflammatoire chronique (survenue de fibrose ou d'emphysèmes), effet prothrombotique,

Tableau 43 : scores de danger et poids d'incertitude pour la partie « effets systémiques / toxicité organospécifique *in vitro* »

Toxicité organospécifique ; <i>in vitro</i>	Score de danger	Poids d'incertitude	Exemples
Non	0	1	
Absence de données	1	2	
Données controversées	1	2	
Peu important	1	1	stress oxydant, cytotoxicité, effets réversibles
Important	3	1	génotoxicité, activité pro-inflammatoire

Tableau 44 : scores et poids d'incertitude pour la partie « effets systémiques / caractéristiques physico-chimiques »

Toxicité organospécifique ; caractéristiques physico-chimiques	Score de danger	Poids d'incertitude	Exemples
Caractéristiques limitant le danger	0	1	Enrobage bloquant les émissions de ROS
Absence de données	0	2	
Données controversées	1	2	
Caractéristiques augmentant le danger	1	0	Taille: 15-30nm

Les scores de danger obtenus d'après les revues des études *in vivo* et *in vitro* et des caractéristiques physico-chimiques, ainsi que les poids d'incertitude associés sont additionnés. Le score de danger lié à la toxicité organospécifique D_o varie donc entre 0 et 6. Le poids d'incertitude associé $P(D_o)$ varie également entre 0 et 6.

❖ Bioaccumulation

Ce paramètre (**B**) n'est étudié que lorsque l'évaluation nécessite de considérer les données *in vitro* et physico-chimiques afin de pondérer le score de toxicité organospécifique obtenu. Ce paramètre n'est pas associé à un poids d'incertitude. Ce choix a été entrepris afin de ne pas trop compliquer le calcul du poids d'incertitude final.

Tableau 45 : scores de bioaccumulation

Bioaccumulation ; <i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> , caractéristiques physico-chimiques	Score de bioaccumulation	Exemples
Non	0,5	
Peu importante	0.5	Agglomération, 100<BCF<1000
Absence de données	1	
Données controversées	1	
Important	1	Bioaccumulation avérée par des données <i>in vivo</i> ou chez l'homme (toxicocinétique), BCF>1000, Coating PEG,

2.4 Détermination du niveau de danger et du degré de pertinence

Une fois les scores de danger (D_i et D_s) et leurs poids d'incertitude respectifs ($P(D_i)$ et $P(D_s)$) estimés pour chacune des trois voies d'exposition, les niveaux de danger correspondants sont déterminés ainsi que le degré de pertinence de ces évaluations.

► Scores et classes de danger

Pour chacune des trois voies d'exposition, les niveaux de danger lié à la toxicité locale ainsi que celui lié à la toxicité systémique sont déterminés. L'intervalle des scores de danger (compris entre 0 et 6) est arbitrairement divisé en quatre classes de même largeur définissant ainsi les quatre classes de danger possibles :

- faible [0 ; 1,5]
- modéré]1,5 ; 3]
- important]3 ; 4,5]
- très important]4,5 ; 6]

Les poids d'incertitude déterminés lors de l'évaluation pondèrent les scores de danger auxquels ils se rapportent et, selon l'importance de cette pondération, plusieurs niveaux de danger peuvent être couverts. Cette pondération s'effectue en traduisant les poids d'incertitude obtenus en intervalles de confiance sur le score de danger comme proposé dans le Tableau 46.

Tableau 46 : traduction du poids d'incertitude en intervalle de confiance sur le score de danger

Poids d'incertitudes $P(D)$	$0 \leq P(D) \leq 2$	$2 < P(D) \leq 4$	$4 < P(D) \leq 6$
ΔD	$\pm 0,5$	± 1	± 2

Les niveaux de danger (pour les effets locaux et ceux systémiques) sont déterminés par simple report des scores correspondant et de leurs incertitudes respectives sur cette échelle divisée en quatre niveaux voir exemple Figure 62).

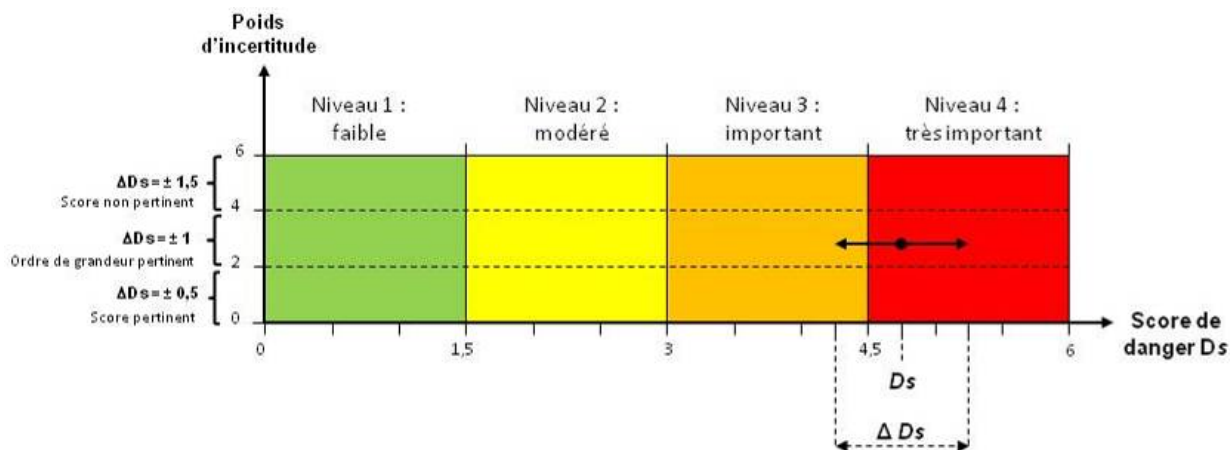


Figure 62 : détermination d'un niveau de danger pour les effets systémiques pour une voie d'exposition en fonction du score de danger (D_s) de et son incertitude (ΔD_s)

Lorsqu'une fois pondéré, le score de danger et son intervalle de confiance couvrent plus de deux niveaux, cela signifie que l'évaluation pour cet effet n'est pas réalisable en l'état actuel des connaissances.

► **Degré de pertinence**

Les scores de danger obtenus sont à considérer en fonction des incertitudes associées, comme le montre le Tableau 47 où l'incertitude ΔD , allant de $\pm 0,5$ à ± 2 points de score, peut recouvrir plusieurs niveaux. Ainsi, les scores déterminés, et donc les niveaux de danger correspondant, seront affectés d'un degré de pertinence. Ce dernier se décline suivant trois niveaux comme l'indique le Tableau 47.

Tableau 47 : degré de pertinence du score de danger

Degré de pertinence	Fiable	Moyennement fiable	Peu fiable
Condition	$\Delta D = \pm 0,5$ $0 \leq P(D) \leq 2$	$\Delta D = \pm 1$ $2 \leq P(D) \leq 4$	$\Delta D = \pm 2$ $4 \leq P(D) \leq 6$
Signification en matière de pertinence du score	L'estimation du score obtenu (et donc du niveau de danger) est jugée pertinente	L'ordre de grandeur du score obtenu est jugé pertinent Des données plus fiables sont à rechercher pour une amélioration	Le score obtenu est jugé non pertinent Des données plus fiables sont à rechercher pour diminuer le niveau d'incertitude

► **Synthèse des résultats de l'évaluation**

En conséquence des évaluations effectuées distinctement pour les effets locaux et effets systémiques de chacune des trois voies d'exposition, un total de six évaluations de niveau de danger, associé à leurs degrés de pertinence respectifs, peuvent être déterminés pour l'étude d'une séquence d'usage.

Afin de simplifier l'interprétation de ces résultats pour l'évaluation de niveaux de risques (dans le but de ne croiser qu'un seul niveau de danger avec un niveau d'exposition par voie d'exposition pour qualifier le risque), un niveau unique de danger est déterminé par voie d'exposition. Dans une démarche de précaution, celui-ci correspond au résultat le plus défavorable (niveau de danger et degré de pertinence) parmi ceux obtenus sur les effets locaux et systémiques pour cette même voie d'exposition.

Néanmoins, compte tenu de l'intérêt et de la portée de ces informations pour le gestionnaire du risque, les résultats de l'évaluation sont reportés de manière à représenter graphiquement les évaluations effectuées pour ces deux types d'effets et à faire figurer les niveaux de danger estimés pour chacune des voies d'exposition et les degrés de pertinence associés (voir Figure 63)

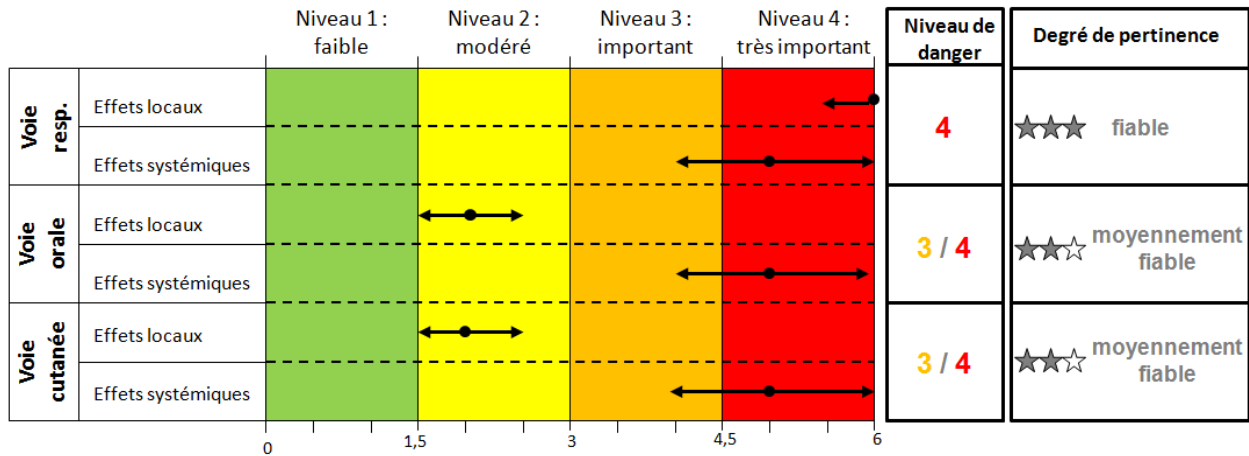


Figure 63 : exemple de représentation schématique des résultats d'évaluation des niveaux de danger et des degrés de pertinence pour une séquence d'usage

Annexe 7 : données d'entrée utilisées pour l'évaluation des effets toxicologiques

La méthode d'évaluation des niveaux de dangers toxicologiques liés aux nanomatériaux proposée dans ce rapport repose sur l'utilisation de données disponibles dans la littérature. Pour chacune des étapes de l'évaluation (notamment les compartiments *in vivo* et *in vitro* de la Figure 20), plusieurs types d'effets sanitaires sont à considérer.

Dans une visée pragmatique, le groupe de travail propose de distinguer parmi ces effets ceux nécessaires à renseigner (par exemple : effets étudiés au point de vue réglementaires) de ceux à renseigner uniquement si disponibles. L'absence de données relatives à ces derniers ne peut pas entraîner une réponse du type « données indisponible » et n'est donc pas bloquante.

Cette répartition telle que proposée par le groupe de travail est présentée dans le Tableau 48 suivant.

Tableau 48 : types d'effets recherchés pour l'évaluation des niveaux de danger

Effets nécessaires à renseigner	Effets à renseigner si disponibles
<ul style="list-style-type: none"> • effets cancérigènes ; • effets mutagènes ; • effets reprotoxiques ; • effets aigus. 	<ul style="list-style-type: none"> • toxicité systémique* • activité endocrinienne • neurotoxicité • sensibilisation et autres effets immunitaires • autres effets

* uniquement pour les effets systémiques

Afin de caractériser ces différents effets, plusieurs types de tests toxicologiques et de données coexistent (par exemple : lignes directrices de l'OCDE utilisées pour caractériser les effets toxicologiques de substances chimiques classiques). Le type de données utilisées pour nourrir l'évaluation du niveau de danger toxicologique n'est pas restreint cependant, il revient à l'évaluateur de s'assurer de la pertinence des données utilisées dans ce cadre.

Le groupe de travail souligne l'importance de cette étape d'analyse qui doit permettre de vérifier la qualité des données expérimentales, en veillant notamment à la maîtrise des modalités d'exposition, et d'interpréter les résultats qui en sont issus au regard des paramètres d'exposition.

Enfin, en s'inspirant des documents de travail de l'outil Greenscreen (*cf.* chapitre 2.2.5), le groupe de travail propose un guide sous forme de tableau permettant

- d'identifier les différentes sources de classifications et données réglementaires à consulter ;
- d'aider leur interprétation dans le cadre de la méthode d'évaluation du niveau de danger.

Ce tableau ne constitue qu'un document support et il incombe toujours à l'évaluateur d'interpréter les données à sa disposition dans le cadre de l'évaluation du niveau de danger.

Type d'effet	Source	Caractérisation de l'effet			
		Important	Faible	controversé	Absence
cancérogénicité	Classification SGH	1A et 1B		2	
	Classification EPA	A, B1 et B2		C, D	E
	Système d'étiquetage européen pré-CLP				
	➤ Classification	Carc 1A, et Carc 1B		Carc 2	
	➤ Phrases R	R45 / R49		R40	
	Règlement CLP	Carc 1A et Carc 1B		Carc 2	
	➤ Classification	R45 / R49		R40	
	➤ Mention de danger H	R45 / R49		R40	
	Classification REACH : SVHC (substance of very high concern)	Reason for inclusion: Carcinogenic			
	Classification CIRC	1 et 2A		2B, 3	4
	Classification MAK	Carcinogenic Group 1 or 2		Carcinogenic Group 3, 4, or 5	
	Classification NIOSH-C	Occupational Cancer			
Classification NTP-RoC	Known or reasonably anticipated				
Classification OEHHA Prop 65	Known to the state to cause cancer				
mutagénicité / génotoxicité	Classification SGH	1A et 1B		2	
	Système d'étiquetage européen pré-CLP				
	➤ Classification	Muta 1A et 1B		Muta 2	
	➤ Phrases R	R46		R68	
	Règlement CLP				
	➤ Classification	1 et 2		3	
	➤ Mention de danger H	H340		H341	
	Classification REACH : SVHC (substance of very high concern)	Reason for inclusion: Mutagenic			
Classification MAK	Germ Cell Mutagen 1, 2 et 3A		Germ Cell Mutagen 3B, 4	Germ Cell Mutagen 5	
toxicité pour la reproduction	Classification SGH	1A, 1B		2	
	Système d'étiquetage européen pré-CLP				
	➤ Phrases R	R60		R62	
	Règlement CLP				
	➤ Mention de danger H	H360F, H360FD, H360Fd		H360Df, H361f, H361fd	
Classification NTP-RoC	Clear Evidence of Adverse Effects - Reproductive		Limited Evidence of No Adverse Effects - Reproductive	Clear Evidence of No Adverse Effects - Reproductive	

Type d'effet	Source	Caractérisation de l'effet				
		Important	Faible	controversé	Absence	
				Some Evidence of No Adverse Effects – Reproductive - Insufficient Evidence for a Conclusion - Reproductive Toxicity		
	Classification OEHHA Prop 65	Known to the state to cause reproductive effects-Male or Female				
toxicité pour le développement	Classification SGH	1A, 1B		2		
	Système d'étiquetage européen pré-CLP					
	➤ Phrases R	R61		R63, R64		
	Règlement CLP					
	➤ Mention de danger H	H360FD, H360D, H360Df, H362		H360Fd, H361d, H361fd		
	Classification NTP-RoC	Clear Evidence of Adverse Effects - Developmental		Limited Evidence of No Adverse Effects - Developmental - Some Evidence of No Adverse Effects – Developmental - Insufficient Evidence for a Conclusion - Developmental	Clear Evidence of No Adverse Effects - Developmental	
	Classification OEHHA Prop 65	Known to the state to cause developmental effects				
	Classification MAK	Pregnancy Risk Group A or B		Pregnancy Risk Group D	Pregnancy Risk Group C	
activité endocrinienne	Classification REACH : SVHC (substance of very high concern)	Reason for inclusion: Endocrine Activity				
	OSPAR	Endocrine Disruptor				
	SIN	Reason for Inclusion: Endocrine Disruptor				
	TEDX	Listed on the TEDX List of Potential Endocrine Disruptors				
toxicité aiguë	Classification SGH	1, 2	3, 4		5	
	Valeurs guides	Oral DL ₅₀ (mg/kg)	< 300	300 < x < 2 000		> 2 000
		Cutané DL ₅₀ (mg/kg)	<1000	1 000 < x < 2 000		> 2 000
		Inhalation- Gaz/vapeur DL ₅₀ (mg/L)	< 10	10 < x < 20		> 20
		Inhalation- poussières/fumées/brouillard DL ₅₀ (mg/L)	< 1.0	1.0 < x < 5		> 5
	Système d'étiquetage européen pré-CLP					
➤ Phrases R	R26 (inhalation) R27 (cutané) R28 (oral)	R23 (inhalation) R24 (cutané) R25 (oral)				
Règlement CLP						
➤ Mention de danger H	H300, H301 (oral) H310, H311 (cutané) H330, H331 (inhalation)	H302 (oral) H312 (cutané) H332 (inhalation)				
	WHMIS	D1A toxic , D1B toxic				

toxicité systémique et effets sur les organes	Expositions uniques	Classification SGH	1 et 2		3		
		Valeurs guides	Oral DL ₅₀ (mg/kg)	< 2 000			
			Cutané DL ₅₀ (mg/kg)	< 2 000			
			Inhalation- Gaz/vapeur DL ₅₀ (mg/L)	< 20			
			Inhalation- poussières/fumées/brouillard DL ₅₀ (mg/L)	< 5.0			
	Système d'étiquetage européen pré-CLP						
	Expositions chroniques	Valeurs guides	Oral (mg/kg-bw)	< 100			
			Cutané (mg/kg-bw)	< 200			
			Inhalation- Gaz/vapeur (mg/L/4h)	< 1.0			
			Inhalation- poussières/fumées/brouillard (mg/L/4h)	< 0.2			
Système d'étiquetage européen pré-CLP							
neurotoxicité	Expositions uniques	Classification SGH	1 et 2 (exp.uniques) 1 et 2 (exp.chroniques)	3			
		Valeurs guides	Oral (mg/kg-bw)	< 100			
			Cutané (mg/kg-bw)	< 200			
			Inhalation- Gaz/vapeur (mg/L/4h)	< 1.0			
			Inhalation- poussières/fumées/brouillard (mg/L/4h)	< 0.2			
	Système d'étiquetage européen pré-CLP						
	Expositions chroniques	Valeurs guides	Oral (mg/kg-bw)	< 100			
			Cutané (mg/kg-bw)	< 200			
			Inhalation- Gaz/vapeur (mg/L/4h)	< 1.0			
			Inhalation- poussières/fumées/brouillard (mg/L/4h)	< 0.2			
Système d'étiquetage européen pré-CLP							
sensibilisation	cutanée	Classification SGH	1A, 1B				
		Valeurs guides	Oral (mg/kg-bw)	< 100			
			Cutané (mg/kg-bw)	< 200			
			Inhalation- Gaz/vapeur (mg/L/4h)	< 1.0			
			Inhalation- poussières/fumées/brouillard (mg/L/4h)	< 0.2			
	Système d'étiquetage européen pré-CLP						
	respiratoire	Valeurs guides	Oral (mg/kg-bw)	< 100			
			Cutané (mg/kg-bw)	< 200			
			Inhalation- Gaz/vapeur (mg/L/4h)	< 1.0			
			Inhalation- poussières/fumées/brouillard (mg/L/4h)	< 0.2			
Système d'étiquetage européen pré-CLP							

		Classification MAK	Sensitizing Substances Sa (Respiratory) or Sah (Respiratory and Skin)			
		Classification AOEC	Asthmagen (G), Asthmagen (Rr) and/ or (Rs) and/or (Rrs)			
irritation	cutanée	Classification SGH	1	2, 3		
		Système d'étiquetage européen pré-CLP				
		➤ Phrases R	R34, R35	R38		
		Règlement CLP				
	➤ Mention de danger H	H314	H315			
	oculaire	Classification SGH	1	2A, 2B		
		Système d'étiquetage européen pré-CLP				
		➤ Phrases R	R41			
Règlement CLP						
➤ Mention de danger H	H318	H319, H320				

Annexe 8 : détermination des scores et poids pour la méthode d'évaluation du niveau de danger toxicologique

La méthode de détermination du niveau de danger toxicologique s'effectue à l'aide d'une approche semi-quantitative présentée dans l'Annexe 6. Les scores et poids sur lesquels repose ce modèle ont été fixés par le groupe de travail de manière à faire coïncider les résultats de sortie de ce modèle avec les niveaux de danger/degré de pertinence déterminés par le groupe de travail pour des cas de figure clés suivants.

► Cas simples

Des cas de figure simples (pour lesquels les données *in vivo* sont suffisantes pour la détermination d'un niveau de danger pour une voie d'exposition) ont d'abord été déterminés.

Le degré de pertinence attendu est qualifié de « fiable » tant que ces données se rapportent spécifiquement au nanomatériau manufacturé étudié. Pour rappel, le poids d'incertitude augmente lorsque des données approchées (relatives à un matériau proche). Ces approximations doivent être clairement justifiées.

Cas de figure	Niveau de danger attendu	Degré de pertinence attendu*	Justifications
Le nanomatériau est un CMR reconnu pour la voie d'exposition étudiée.	4 (max)	☆☆☆ Fiable	La connaissance d'un effet grave et irréversible du nanomatériau justifie un niveau de danger maximum.
Le matériau parent du nanomatériau est un CMR reconnu pour la voie d'exposition étudié.	4 (max)	☆☆☆ Fiable	On suppose de manière générale qu'en l'absence de données spécifiques au nanomatériau que le niveau de toxicité lié au nanomatériau est au moins aussi élevé que celui de son matériau parent. Si celui-ci est CMR, alors le score de danger est maximum. Exception : si des données spécifiques au nanomatériau démontrent que celui-ci n'est pas CMR alors la toxicité du matériau parent n'est pas considérée.
Des données <i>in vivo</i> démontrent clairement l'existence d'au moins un effet local important .	4 (max)	☆☆☆ Fiable	
Le passage de la barrière de la voie d'exposition est avéré ET les données <i>in vivo</i> permettent de montrer clairement l'existence d'au moins un effet organospécifique important .	4 (max)	☆☆☆ Fiable	L'existence d'au moins un effet important est démontrée par des données <i>in vivo</i> . Aucune donnée supplémentaire n'est requise et le score de danger est logiquement maximum.
Les données <i>in vivo</i> permettent d' exclure tous les effets toxiques locaux et systémiques considérés .	1 (min)	☆☆☆ Fiable	Logiquement, lorsque les données disponibles permettent d'exclure l'ensemble des effets toxicologiques, le niveau de danger est le plus faible.

Les données <i>in vivo</i> permettent d'exclure tous les effets toxiques locaux ET Il est démontré qu'il y a absence de passage de la barrière biologique de la voie d'entrée.	1 (min)	☆☆☆ Fiable	On considère les effets systémiques conditionnés par le passage de la barrière de la voie d'entrée. Par conséquent, l'exclusion d'effets locaux et de passage de la barrière biologique étudiée permet d'atteindre le niveau de danger le plus faible.
Les données <i>in vivo</i> permettent d'exclure tous les effets importants considérés mais mettent en évidence uniquement des effets faibles (locaux ou systémiques).	2	☆☆☆ Fiable	Lorsque les effets importants peuvent être exclus et que seuls des effets faibles sont mis en évidence, le niveau supérieur est atteint.
Les données <i>in vivo</i> permettent d'exclure tous les effets locaux importants considérés ET Il est démontré qu'il y a absence de passage de la barrière biologique de la voie d'entrée.	2	☆☆☆ Fiable	

* pour des données spécifiques au nanomatériau étudié

Lorsque les données *in vivo* ne permettent pas de conclure en raison :

- de controverse sur un effet toxicologique ;
- d'absence de données pour au moins un des effets toxicologiques parmi ceux nécessairement à étudier (voir Annexe 7) ;

alors le recours à des données dites « alternatives » est nécessaire.

Dans le principe de la démarche d'évaluation, les considérations relatives aux effets locaux et aux effets systémiques sont traitées distinctement. Pour rappel, les niveaux de danger et degrés de pertinence sont déterminés séparément pour ces deux aspects et l'on considère le résultat le plus défavorable pour qualifier la voie d'exposition concernée.

► **Effets toxiques au niveau de la voie d'entrée (effets locaux)**

Le tableau suivant s'applique lorsque les données *in vivo* ne mettent pas en évidence un seul des effets locaux importants parmi ceux investigués mais qu'elles sont absentes au moins pour l'un des effets étudiés.

Cas de figure	Niveau de danger attendu	Degré de pertinence attendu	Justifications
Aucune autre donnée n'est disponible	NE	- ☆☆☆	Si aucune donnée n'est disponible au final, l'évaluation n'est simplement pas réalisable
Au moins un effet <i>in vitro</i> important parmi ceux investigués est considéré clairement positif ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
<ul style="list-style-type: none"> • vont dans le sens de l'existence d'un effet 	3 ou 4	Moyennement fiable ☆☆☆	Les données <i>in vitro</i> et les connaissances liées aux paramètres physicochimiques convergent vers l'existence d'effets présumés forts mais non vérifiés <i>in vivo</i> . Les niveaux les plus forts sont atteints avec une confiance réduite.

Cas de figure	Niveau de danger attendu	Degré de pertinence attendu	Justifications
<ul style="list-style-type: none"> sont controversées 	3 ou 4	Peu fiable ☆☆☆	Les données <i>in vitro</i> ne sont pas clairement corroborées, le niveau le plus fort est atteint mais avec le degré de pertinence le plus faible.
<ul style="list-style-type: none"> sont absentes 	NE	- ☆☆☆	L'évaluation ne pouvant pas reposer uniquement sur des données <i>in vitro</i> , l'évaluation n'est pas réalisable.
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de la limitation d'effets 	NE	- ☆☆☆	Les données <i>in vivo</i> sont absentes et les autres sont contradictoires. Par conséquent, l'évaluation n'est pas réalisable.
Seuls des effets <i>in vitro</i> faibles parmi ceux investigués sont mis en évidence ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de l'existence d'un effet 	2 ou 3	Moyennement fiable ☆☆☆	Les données semblent converger vers l'existence d'effets présumés faibles mais non vérifiés <i>in vivo</i> . Les niveaux de danger modéré/ important sont atteints avec une confiance réduite.
<ul style="list-style-type: none"> sont controversées 	2 ou 3	Peu fiable ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> sont absentes 	NE	- ☆☆☆	L'évaluation ne pouvant pas reposer uniquement sur des données <i>in vitro</i> , l'évaluation n'est pas réalisable.
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de la limitation d'effets 	1 ou 2	Peu fiable ☆☆☆	Les données semblent converger vers l'existence d'effets présumés faibles mais non vérifiés <i>in vivo</i> . Les niveaux de danger faible / modéré sont atteints avec le degré de pertinence le plus bas en raison de
Aucun effet fort ne se dégage clairement des études <i>in vitro</i> mais des controverses existent ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de l'existence d'un effet 	2 ou 3	Moyennement fiable ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> sont controversées 	NE	- ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> sont absentes 	NE	- ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de la limitation d'effets 	NE	- ☆☆☆	

Cas de figure	Niveau de danger attendu	Degré de pertinence attendu	Justifications
Aucun effet fort ne se dégage clairement des études <i>in vitro</i> et des données sont absentes pour au moins un effet ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
• vont dans le sens de l'existence d'un effet	2 ou 3	Moyennement fiable ☆☆☆	
• sont controversées	NE	- ☆☆☆	
• sont absentes	NE	- ☆☆☆	
• vont dans le sens de la limitation d'effets	NE	- ☆☆☆	
Les données <i>in vitro</i> sont complètes et ne montrent pas d'effets ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
• vont dans le sens de l'existence d'un effet	1 ou 2	Moyennement fiable ☆☆☆	
• sont controversées	1 ou 2	Peu fiable ☆☆☆	
• sont absentes	1 ou 2	Peu fiable ☆☆☆	
• vont dans le sens de la limitation d'effets	1 ou 2	Moyennement fiable ☆☆☆	

Le tableau suivant s'applique lorsque les données *in vivo* ne mettent pas en évidence un seul des effets locaux importants parmi ceux investigués mais qu'il existe des controverses pour au moins un de ces effets.

Cas de figure	Niveau de danger attendu	Degré de pertinence attendu	Justifications
Aucune autre donnée n'est disponible	NE	- ☆☆☆	Si aucune donnée n'est disponible au final, l'évaluation n'est simplement pas réalisable

Cas de figure	Niveau de danger attendu	Degré de pertinence attendu	Justifications
Au moins un effet <i>in vitro</i> important parmi ceux investigués est considéré clairement positif ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
• vont dans le sens de l'existence d'un effet	4	☆☆☆ Fiable	
• sont controversées	4	Moyennement fiable ☆☆☆	
• sont absentes	3 ou 4	Moyennement fiable ☆☆☆	
• vont dans le sens de la limitation d'effets	3 ou 4	Moyennement fiable ☆☆☆	
Seuls des effets <i>in vitro</i> faibles parmi ceux investigués sont mis en évidence ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
• vont dans le sens de l'existence d'un effet	3	☆☆☆ Fiable	
• sont controversées	NE	- ☆☆☆	
• sont absentes	2 ou 3	Moyennement fiable ☆☆☆	
• vont dans le sens de la limitation d'effets	2 ou 3	Moyennement fiable ☆☆☆	
Aucun effet fort ne se dégage clairement des études <i>in vitro</i> mais des controverses existent ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
• vont dans le sens de l'existence d'un effet	NE	- ☆☆☆	
• sont controversées	NE	- ☆☆☆	
• sont absentes	NE	- ☆☆☆	

Cas de figure	Niveau de danger attendu	Degré de pertinence attendu	Justifications
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de la limitation d'effets 	2 ou 3	Moyennement fiable ☆☆☆	
Aucun effet fort ne se dégage clairement des études <i>in vitro</i> et des données sont absentes pour au moins un effet ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de l'existence d'un effet 	NE	- ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> sont controversées 	NE	- ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> sont absentes 	NE	- ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de la limitation d'effets 	2 ou 3	Moyennement fiable ☆☆☆	
Les données <i>in vitro</i> sont complètes et ne montrent pas d'effets ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de l'existence d'un effet 	2 ou 3	☆☆☆ Fiable	
<ul style="list-style-type: none"> sont controversées 	2 ou 3	Moyennement fiable ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> sont absentes 	1 ou 2	Moyennement fiable ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de la limitation d'effets 	1 ou 2	Moyennement fiable ☆☆☆	

► Effets toxiques systémiques

L'évaluation du niveau de danger pour les effets systémiques est conditionnée par le passage de la barrière biologique de la voie d'entrée. Le mode de calcul diffère légèrement de celui proposé pour les effets locaux avec la prise en compte des phénomènes de bioaccumulation. Le rôle de ce paramètre consiste à relativiser les alertes de danger issues des données *in vitro* et physicochimiques lorsque les données permettent conclure à l'absence de bioaccumulation du nanomatériau dans l'organisme.

Les tableaux suivants s'appliquent lorsque les données :

- ne permettent pas de conclure en l'absence de passage de la barrière de la voie d'entrée par le nanomatériau ;
- ne permettent pas de conclure en l'absence de bioaccumulation du nanomatériau dans l'organisme.

Le tableau suivant est considéré lorsque les données *in vivo* ne mettent pas en évidence un seul des effets systémiques importants parmi ceux investigués mais qu'elles sont absentes au moins pour l'un des ces effets.

Cas de figure	Niveau de danger attendu	Degré de pertinence attendu	Justifications
Aucune autre donnée n'est disponible	NE	- ☆☆☆	Si aucune donnée n'est disponible au final, l'évaluation n'est simplement pas réalisable
Au moins un effet <i>in vitro</i> important parmi ceux investigués est considéré clairement positif ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
• vont dans le sens de l'existence d'un effet	2 ou 3	Moyennement fiable ☆☆☆	
• sont controversées	2 ou 3	Peu fiable ☆☆☆	
• sont absentes	NE	- ☆☆☆	
• vont dans le sens de la limitation d'effets	NE	- ☆☆☆	
Seuls des effets <i>in vitro</i> faibles parmi ceux investigués sont mis en évidence ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
• vont dans le sens de l'existence d'un effet	1 ou 2	Moyennement fiable ☆☆☆	
• sont controversées	1 ou 2	Peu fiable ☆☆☆	
• sont absentes	NE	- ☆☆☆	
• vont dans le sens de la limitation d'effets	1 ou 2	Moyennement fiable ☆☆☆	

Cas de figure	Niveau de danger attendu	Degré de pertinence attendu	Justifications
Aucun effet fort ne se dégage clairement des études <i>in vitro</i> mais des controverses existent ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
• vont dans le sens de l'existence d'un effet	1 ou 2	Moyennement fiable ☆☆☆	
• sont controversées	NE	- ☆☆☆	
• sont absentes	NE	- ☆☆☆	
• vont dans le sens de la limitation d'effets	NE	- ☆☆☆	
Aucun effet fort ne se dégage clairement des études <i>in vitro</i> et des données sont absentes pour au moins un effet ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
• vont dans le sens de l'existence d'un effet	1 ou 2	Moyennement fiable ☆☆☆	
• sont controversées	NE	- ☆☆☆	
• sont absentes	NE	- ☆☆☆	
• vont dans le sens de la limitation d'effets	NE	- ☆☆☆	
Les données <i>in vitro</i> sont complètes et ne montrent pas d'effets ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
• vont dans le sens de l'existence d'un effet	1 ou 2	Moyennement fiable ☆☆☆	
• sont controversées	1 ou 2	Peu fiable ☆☆☆	

Cas de figure	Niveau de danger attendu	Degré de pertinence attendu	Justifications
<ul style="list-style-type: none"> sont absentes 	1 ou 2	Peu fiable ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de la limitation d'effets 	1 ou 2	Moyennement fiable ☆☆☆	

Le tableau suivant s'applique lorsque les données *in vivo* ne mettent pas en évidence un seul des effets systémiques importants parmi ceux investigués mais qu'il existe des controverses pour au moins un de ces effets.

Cas de figure	Niveau de danger attendu	Degré de pertinence attendu	Justifications
Aucune autre donnée n'est disponible	NE	- ☆☆☆	Si aucune donnée n'est disponible au final, l'évaluation n'est simplement pas réalisable
Au moins un effet <i>in vitro</i> important parmi ceux investigués est considéré clairement positif ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de l'existence d'un effet 	3	☆☆☆ Fiable	
<ul style="list-style-type: none"> sont controversées 	NE	- ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> sont absentes 	2 ou 3	Moyennement fiable ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de la limitation d'effets 	2 ou 3	Moyennement fiable ☆☆☆	
Seuls des effets <i>in vitro</i> faibles parmi ceux investigués sont mis en évidence ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de l'existence d'un effet 	2 ou 3	☆☆☆ Fiable	
<ul style="list-style-type: none"> sont controversées 	2 ou 3	Peu fiable ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> sont absentes 	NE	- ☆☆☆	

Cas de figure	Niveau de danger attendu	Degré de pertinence attendu	Justifications
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de la limitation d'effets 	NE	- ☆☆☆	
Aucun effet fort ne se dégage clairement des études <i>in vitro</i> mais des controverses existent ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de l'existence d'un effet 	2 ou 3	Moyennement fiable ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> sont controversées 	NE	- ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> sont absentes 	NE	- ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de la limitation d'effets 	NE	- ☆☆☆	
Aucun effet fort ne se dégage clairement des études <i>in vitro</i> et des données sont absentes pour au moins un effet ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de l'existence d'un effet 	2 ou 3	Moyennement fiable ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> sont controversées 	NE	- ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> sont absentes 	NE	- ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de la limitation d'effets 	NE	- ☆☆☆	
Les données <i>in vitro</i> sont complètes et ne montrent pas d'effets ET Les données relatives aux paramètres physicochimiques			
<ul style="list-style-type: none"> vont dans le sens de l'existence d'un effet 	2	☆☆☆ Fiable	

Cas de figure	Niveau de danger attendu	Degré de pertinence attendu	Justifications
<ul style="list-style-type: none">sont controversées	NE	- ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none">sont absentes	1 ou 2	Moyennement fiable ☆☆☆	
<ul style="list-style-type: none">vont dans le sens de la limitation d'effets	1 ou 2	Moyennement fiable ☆☆☆	

Annexe 9 : évaluation des effets écotoxiques

1 Modèle théorique d'évaluation des effets écotoxiques

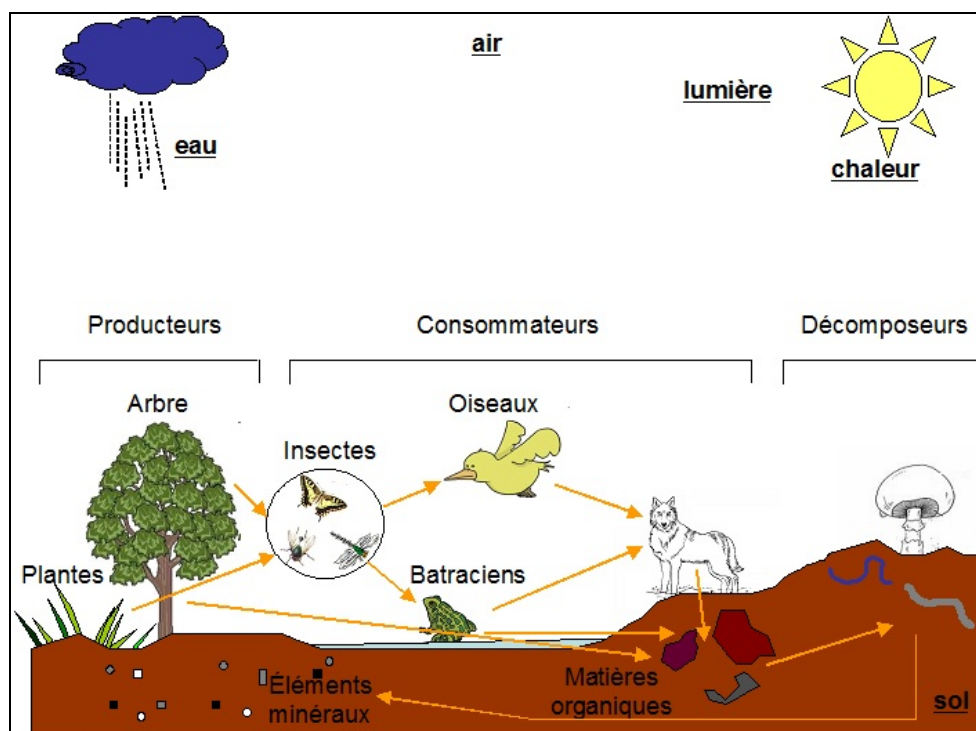
Le module « effets écotoxicologiques » de la méthode d'évaluation des risques doit permettre d'évaluer les niveaux de dangers écotoxicologiques des nanomatériaux dispersés dans l'environnement. Elle doit donc couvrir tous les milieux environnementaux concernés (milieux terrestres, milieux aquatiques d'eau douce et milieux marins) à l'égard de l'ensemble des organismes vivants non humains (de la bactérie au mammifère).

► *Compartiments environnementaux et organismes cibles considérés*

Pour tenir compte de la diversité des êtres vivants et, des spécificités physico-chimiques des milieux, la méthode d'évaluation des effets écotoxicologiques établit un score indépendant pour chacun des trois principaux écosystèmes considérés à savoir terrestre, eau douce et marin. L'évaluation doit cependant être réalisée en cohérence avec la séquence d'usage étudié du nano-produit et donc des scénarios d'exposition : si le scénario d'exposition montre qu'un milieu n'est pas atteint, l'évaluation correspondante est considérée sans objet et n'est pas effectuée. Par conséquent, on obtiendra 1, 2 ou 3 résultats (niveau de danger et degré de pertinence associé) en fonction du nombre de milieux atteint par le nanomatériau.

Pour tenir compte de la biodiversité dans chacun de ces écosystèmes les informations écotoxicologiques doivent être obtenues dans un maximum de niveaux trophiques. Pour simplifier, les informations retenues concernent principalement trois niveaux :

- les organismes producteurs (plantes terrestres chlorophylliennes et algues aquatiques) ;
- les consommateurs de premier et/ou de second niveau ;
- et les organismes détritivores.



Source : <http://cypris.fr/nature/biodiversite/biodiversite.htm>

Figure 64 : schéma simplifié d'un réseau trophique

► **Types de données utilisées**

Toutes les données scientifiques disponibles et validées peuvent être utilisées dans le cadre de cette méthode à condition qu'elles soient spécifiques au nanomatériau manufacturé (celui initialement présent dans le nano-produit à évaluer voire, dans l'idéal, à celui émis par ce même nano-produit durant la phase d'usage étudiée). Il est donc fondamental que ce nanomatériau soit bien caractérisé et de vérifier que les études retenues ont été effectuées avec le même nanomatériau. Dans le cas où certaines données utiles à l'évaluation s'avèrent indisponibles, l'évaluateur pourra utiliser celles existantes pour un autre nanomatériau qu'il juge similaire, sous réserve de justifier clairement la validité de cette approximation.

La priorité est donnée aux résultats d'essais écotoxicologiques *in vivo* : les tests décrits par les lignes directrices de l'OCDE spécifiques à l'écotoxicité mais aussi d'autres tests pertinents dont les résultats sont publiés dans des articles scientifiques. Dans un second temps, lorsque ces données sont absentes ou ne permettent pas d'aboutir à une conclusion, des informations relatives à des biomarqueurs, moins précises mais néanmoins jugées pertinentes par l'évaluateur, peuvent être utilisées.

Dans une démarche de précaution, lorsque des données sont disponibles pour plusieurs espèces d'un même niveau trophique, le score de danger de ce niveau trophique doit reposer sur les données relatives à l'espèce la plus sensible (pour lesquelles le score de danger est le plus élevé).

► **Résultats générés**

La compilation des résultats d'essais écotoxicologiques pertinents et biomarqueurs d'effets du nanomatériau et/ou de matériaux parents ou analogues permet de déterminer un score de danger assorti d'une incertitude pour chaque compartiment environnemental étudié. Ces résultats sont traduits en termes de niveau de danger écotoxicologique et de degré de pertinence associé.

► **Spécificités de la méthode d'évaluation**

La méthode d'évaluation permet de distinguer pour chaque organisme représentant d'un niveau trophique les effets court terme de ceux observés à plus long terme. Afin de rendre compte de la sensibilité d'un écosystème à chacun des maillons de son réseau trophique, le niveau de danger d'un compartiment environnemental est déterminé en fonction du niveau trophique le plus sensible (score de danger le plus élevé).

Le degré de pertinence quant à lui se rapporte à l'ensemble des incertitudes constatées pour tous les niveaux trophiques. Il est calculé par compartiment environnemental en additionnant les poids d'incertitudes obtenus pour chaque niveau trophique.

► **Prise en compte des incertitudes**

De façon équivalente à la méthode d'évaluation des niveaux de danger toxicologiques, un poids d'incertitude trop élevé signifie que l'évaluation n'est pas réalisable en l'état actuel des connaissances.

2 Méthode d'évaluation du niveau de danger écotoxicologique

2.1 Logique générale de détermination du niveau de danger écotoxicologique

Les niveaux de danger écotoxicologique et de leurs degrés de pertinence pour un compartiment environnemental sont déterminés en suivant les étapes présentées ci-dessous :

- 1) vérifier si le compartiment environnemental en question est atteint ou non par le nanomatériau issu du nano-produit. Si ce n'est pas le cas, l'évaluation des effets écotoxicologiques pour cet écosystème est jugée non pertinente et n'est pas effectuée. Dans le cas contraire, l'évaluation continue
- 2) pour chacun des trois niveaux trophiques considérés pour les compartiments atteints,
 - a. assigner un score à chaque étape du logigramme (voir Figure 26) ainsi qu'un poids d'incertitude qualifiant la confiance associée à ce score ;
 - b. calculer à l'aide de ces résultats :
 - i. le score de danger pour les effets observés à court terme, D_{ct} (en fonction de ces scores) et le poids d'incertitude sur ce score, $P(D_{ct})$ (en fonction des poids d'incertitude) ;
 - ii. le score de danger pour les effets observés à long terme, D_{lt} (en fonction de ces scores) et le poids d'incertitude sur ce score, $P(D_{lt})$ (en fonction des poids d'incertitude) ;
- 3) assigner le score de danger le plus élevé parmi ceux calculés, issu donc de l'être vivant le plus sensible parmi les organismes testés, comme score danger pour l'écosystème concerné ;
- 4) calculer le poids d'incertitude pour l'écosystème en additionnant les poids d'incertitude associés au score danger de chaque niveau trophique ;
- 5) déterminer le niveau de danger et degré de pertinence pour l'écosystème étudié à l'aide de ce score de danger et de ce poids d'incertitude.

Il est à noter que, pour chacun des niveaux trophiques, lorsque plusieurs données sont disponibles, le score le plus élevé est retenu.

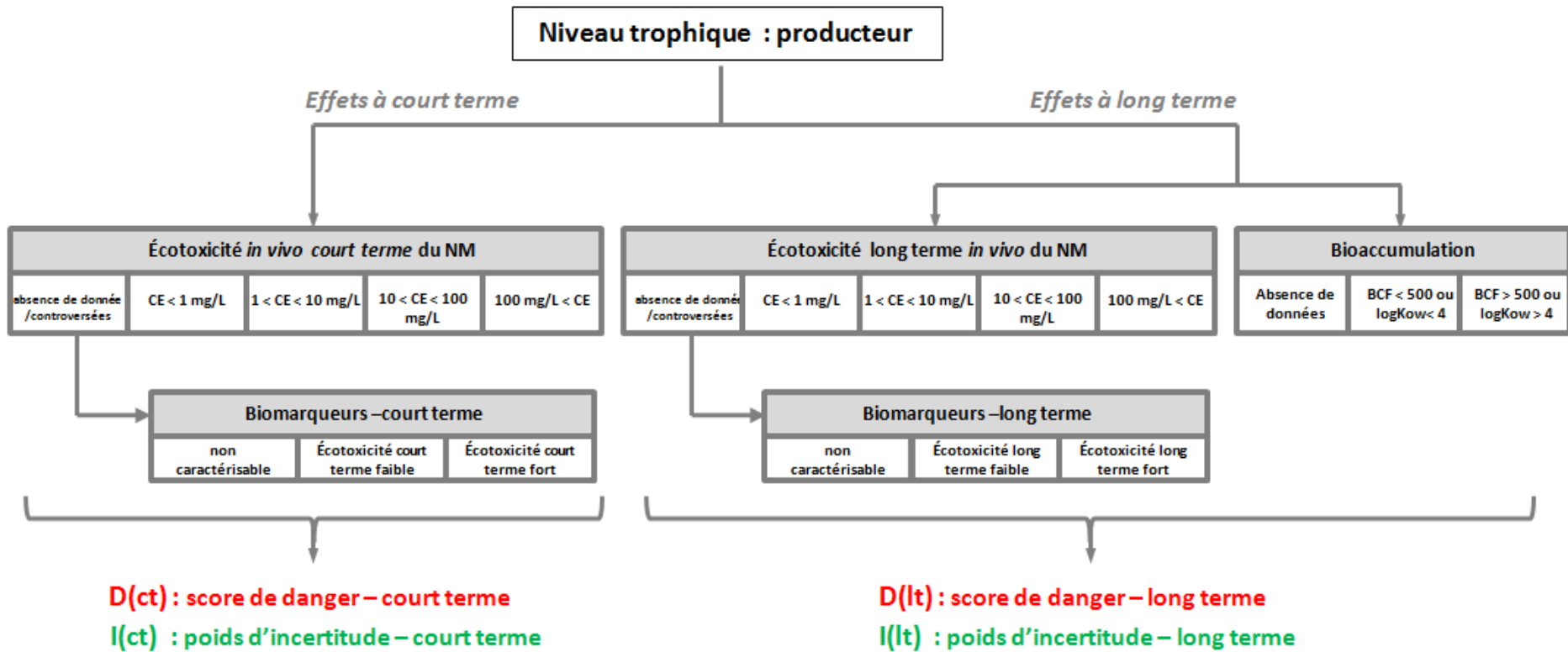


Figure 65 : schéma d'évaluation du niveau de danger pour un niveau trophique d'un compartiment environnemental

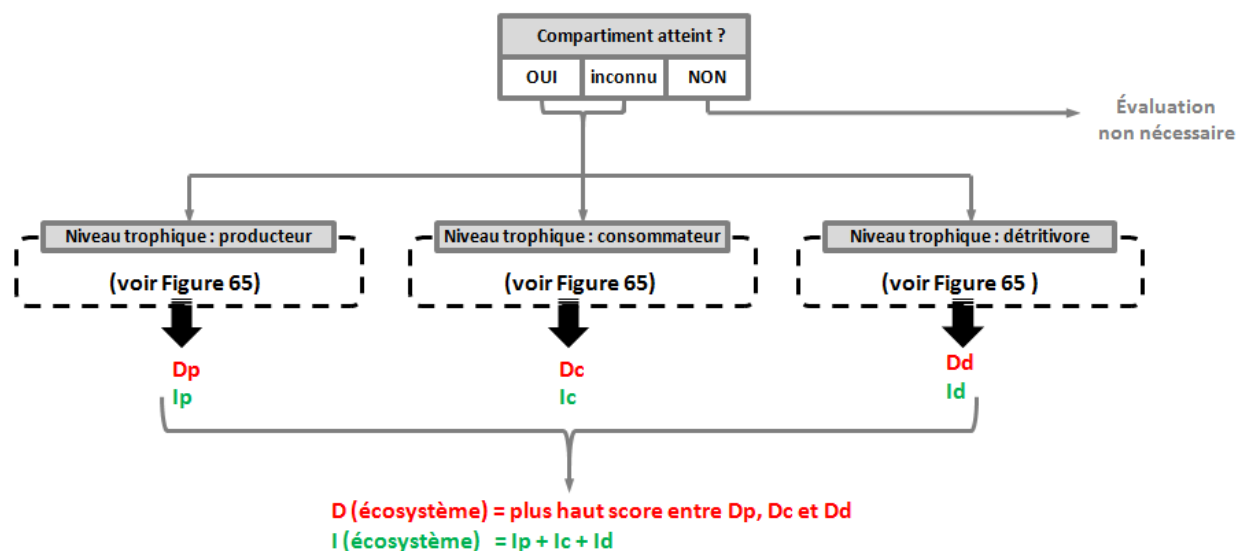


Figure 66 : schéma général d'évaluation du niveau de danger écotoxicologique pour un compartiment environnemental

Dans la pratique, l'utilisateur suit le parcours de questions présenté (Figure 26 et Figure 29) pour les trois niveaux trophiques de chaque écosystème concerné et détermine à chaque étape la réponse à apporter parmi celles prédéfinies. Pour cela, l'évaluateur doit tout d'abord rechercher les données disponibles pour chacun des effets considérés pour l'étape (listés dans l'Annexe 10) et les analyser. L'effet entraînant la réponse la plus défavorable en termes de risques est retenu pour répondre à la question posée.

À chacune des réponses prédéfinies est associé un score de danger et un poids d'incertitude prédéfinis. La combinaison de ces résultats chiffrés permet alors d'établir en fonction des réponses apportées par l'évaluateur les scores de danger liés aux effets à court terme et à long terme (nommés respectivement D_{ct} et D_{lt}) ainsi que les poids d'incertitude qui leur sont associés (nommés respectivement $P(D_{ct})$ et $P(D_{lt})$).

Ces données permettront ensuite de déterminer le niveau de danger pour le niveau trophique concerné et le degré de pertinence associé.

Il est à noter que l'utilisation de données concernant un matériau « parent » ou analogue potentiel, et non le nanomatériau étudié, entraîne une incrémentation de +1 du poids d'incertitude.

2.2 Questions préliminaires

La première étape de l'évaluation des effets écotoxicologiques consiste tout d'abord à déterminer si le nanomatériau atteint ou non chacun des trois compartiments environnementaux lors de sa dispersion environnementale occasionnée lors de l'usage du produit étudié le contenant initialement. Ces trois compartiments sont les suivants :

- les milieux terrestres ;
- les milieux aquatiques d'eau douce ;
- les milieux marins.

Lorsqu'un compartiment environnemental n'est pas atteint (donnée déterminée lors de l'analyse du scénario), l'évaluation des dangers écotoxicologiques pour ce compartiment est jugée non pertinente et n'est pas effectuée. Dans tout autre cas, l'évaluation est effectuée.

2.3 Détermination des scores de danger et des poids d'incertitudes spécifiques à un niveau trophique

Comme précisé auparavant, afin de tenter de rendre compte de la complexité des effets d'une substance sur un écosystème, l'évaluation des effets écotoxicologiques pour un compartiment environnemental consiste à évaluer les effets écotoxiques pour trois maillons de la chaîne trophique de cet écosystème (organismes représentatifs de ces maillons) :

- les organismes producteurs ;
- les consommateurs de premier et/ou de second niveau ;
- les organismes détritivores.

Pour chacun de ces niveaux trophiques, un organisme cible représentatif est considéré. Les données disponibles sont alors utilisées afin de caractériser les effets écotoxiques du nanomatériau manufacturé sur cet organisme cible, en distinguant les effets court terme de ceux long terme. Lorsque des données sont disponibles pour plusieurs espèces d'une même chaîne trophique, l'espèce la plus sensible (celle pour laquelle le résultat en terme de danger est le plus défavorable) est considérée.

Les scores de danger et poids d'incertitude générés pour les deux types d'effets pour trois espèces sont ensuite traduits en niveau de danger et degré de pertinence (chapitre 3.4.4.3).

Il est à noter que les seuils proposés dans ce chapitre pour qualifier le niveau des effets écotoxiques correspondent à des seuils couramment utilisés pour des substances chimiques classiques et sont exprimés à l'aide d'un mesurande peu adapté aux nanomatériaux (masse par unité de volume). Ces seuils sont donc proposés faute de connaissances mieux adaptées et seront amenés à évoluer avec l'état des connaissances.

► Écotoxicité court terme

Les données *in vivo* sont considérées comme les plus importantes à obtenir et les mieux adaptées permettant de renseigner un score de danger avec une faible incertitude. Comme l'indique le Tableau 49, le poids d'incertitude considéré varie en fonction de la qualité et la quantité des données : 0 lorsque les données sont fiables (corroborées par plusieurs études), 1 lorsqu'elles sont peu consolidées (issues d'une seule publication par exemple) et 2 quand elles sont absentes.

En l'absence de telles données *in vivo*, celles provenant de biomarqueurs pertinents pour les effets écotoxicologiques sont considérés. Il est toutefois important de noter que le score de danger obtenu à partir de ce type de données entraîne une plus grande incertitude sur le score final.

Tableau 49 : scores et poids d'incertitude pour la partie « écotoxicité court terme *in vivo* »

Écotoxicité court terme ; <i>in vivo</i>	Score de danger	Poids d'incertitude
CE ₅₀ < 1 mg/L	6	1 / 0
1 mg/L ≤ CE ₅₀ < 10 mg/L	4	1 / 0
10 mg/L ≤ CE ₅₀ < 100 mg/L	2	1 / 0
100 mg/L ≤ CE ₅₀	0	1 / 0
Donnée absente ou données controversées	1	2

* CE₅₀ correspond à la concentration minimale à partir de laquelle un effet court terme est observé pour 50 % les organismes étudiés.

Les biomarqueurs utilisés lorsque les données *in vivo* sont indisponibles doivent avoir un lien avec les effets néfastes des nanomatériaux et en lien avec une exposition aiguë (voir en Annexe 10) tels que :

- les enzymes luttant contre le stress oxydant ;
- les tests d'apoptose ;
- les tests de génotoxicité (tests des micronoyaux, tests des comètes, *etc.*) ;
- les tests comportementaux (vitesse de mobilité, d'orientation, de nutrition, *etc.*), les estimations de la fertilité, de la reproduction ;
- *etc.*

Les scores et poids d'incertitude à considérer en fonction des données disponibles pour cette étape sont indiqués dans le Tableau 50 et sont à additionner avec ceux déjà déterminés pour l'étape précédente. Lorsque ces biomarqueurs permettent de déduire l'existence d'effets forts, ou bien au contraire, d'effets uniquement faibles, l'évaluateur doit caractériser la fiabilité de ces informations (0 : données fiables / 1 : données peu consolidées). Lorsqu'aucune donnée n'est disponible (ou uniquement controversées), le poids d'incertitude est maximum. Les domaines de variation des scores de danger et de leurs poids d'incertitude pour les effets aigus sont compris entre 0 et 6.

Tableau 50 : scores et poids d'incertitude pour la partie « biomarqueurs - court terme »

biomarqueurs d'effets écotoxiques court terme	Score de danger	Poids d'incertitude
Écotoxicité court terme forte	5	1 / 0
Écotoxicité court terme faible	2	1 / 0
Données absentes, controversées ou non exploitables	2	4

► **Écotoxicité long terme**

De manière équivalente à la méthode proposée pour les effets court terme, les données *in vivo* (effets long terme) sont priorisées puis, par défaut, celles issues de biomarqueurs sont exploitées. En complément, des informations relatives à la bioaccumulation du nanomatériau sont également utilisées.

Les effets potentiels de bioaccumulation sont considérés ici comme un facteur aggravant des effets potentiellement observés *in vivo* ou *via* l'intermédiaire de biomarqueurs. Dans cette logique, les scores et poids d'incertitude déterminés pour les effets de bioaccumulation (Tableau 53) sont simplement additionnés à ceux estimés pour les effets chroniques (Tableau 51 et Tableau 52). Ces scores et poids d'incertitude, pouvant dans certains cas particuliers dépasser 6, sont écrêtés à la valeur maximale de 6. Le domaine de variation de ces résultats pour les effets chroniques est donc compris entre 0 et 6.

Tableau 51 : scores et poids d'incertitude pour la partie « écotoxicité long terme *in vivo* »

Toxicité long terme ; <i>in vivo</i>	Score de danger	Poids d'incertitude
CE ₅₀ < 1 mg/L	5	1 / 0
1 mg/L ≤ CE ₅₀ < 10 mg/L	3	1 / 0
10 mg/L ≤ CE ₅₀ < 100 mg/L	1	1 / 0
100 mg/L ≤ CE ₅₀	0	1 / 0
Donnée absente ou données controversées	1	2

* CE₅₀ correspond à la concentration minimale à partir de laquelle un effet long terme est observé pour 50 % des organismes.

Tableau 52 : scores et poids d'incertitude pour la partie « biomarqueurs - long terme »

biomarqueurs d'effets écotoxiques long terme	Score de danger	Poids d'incertitude
Ecotoxicité court terme forte	4	1 / 0
Ecotoxicité court terme faible	1	1 / 0
Données absentes, controversées ou non exploitables	2	4

Tableau 53 : scores et poids d'incertitude pour la partie « bioaccumulation »

Bioaccumulation	Score de danger	Poids d'incertitude
BCF > 500 ou logKow > 4	2	1 / 0
BCF < 500 ou logKow < 4	0	1 / 0
Données absentes, controversées ou non exploitables	1	2

2.4 Détermination du niveau de danger et du degré de pertinence

► Détermination du score et du poids d'incertitude par niveau trophique

Pour chaque compartiment environnemental, on identifie le score de danger le plus élevé parmi ceux calculés tous niveaux trophiques confondus. Celui-ci est assimilé au score de danger de cet écosystème.

Le poids d'incertitude de l'écosystème est la somme des six poids d'incertitude déterminés pour ce compartiment environnemental. De fait, l'intervalle de ce poids est compris entre 0 et 36.

Néanmoins, une exception à ce calcul est à prendre en compte : si un score de danger maximum (6) a été déterminé pour un des trois niveaux trophiques avec une bonne confiance dans ce score (poids d'incertitude nul), le poids d'incertitude de l'écosystème est également nul. Cette règle est définie car étant donné les liens entre les différents maillons d'un réseau trophique, une perturbation forte d'un maillon aura des conséquences à termes sur les autres maillons.

► **Scores et classes de danger**

L'intervalle des scores de danger (compris entre 0 et 6) est arbitrairement divisé en quatre classes de même largeur définissant ainsi les quatre classes de danger possibles :

- faible [0 ; 1,5]
- modéré]1,5 ; 3]
- important]3 ; 4,5]
- très important]4,5 ; 6]

Les poids d'incertitude déterminés lors de l'évaluation pondèrent les scores de danger auxquels ils se rapportent et, selon l'importance de cette pondération, plusieurs niveaux de danger peuvent être couverts. Cette pondération s'effectue en traduisant les poids d'incertitude obtenus en intervalles de confiance sur le score de danger comme proposé dans le Tableau 54.

Tableau 54 : traduction du poids d'incertitude en intervalle de confiance sur le score de danger

Poids d'incertitudes $P(D)$	$0 \leq P(D) \leq 12$	$12 < P(D) \leq 24$	$24 < P(D) \leq 36$
ΔD	$\pm 0,5$	± 1	± 2

Les niveaux de danger sont déterminés par simple report des scores correspondant et de leurs incertitudes respectives sur cette échelle divisée en quatre niveaux (voir exemple Figure 67).

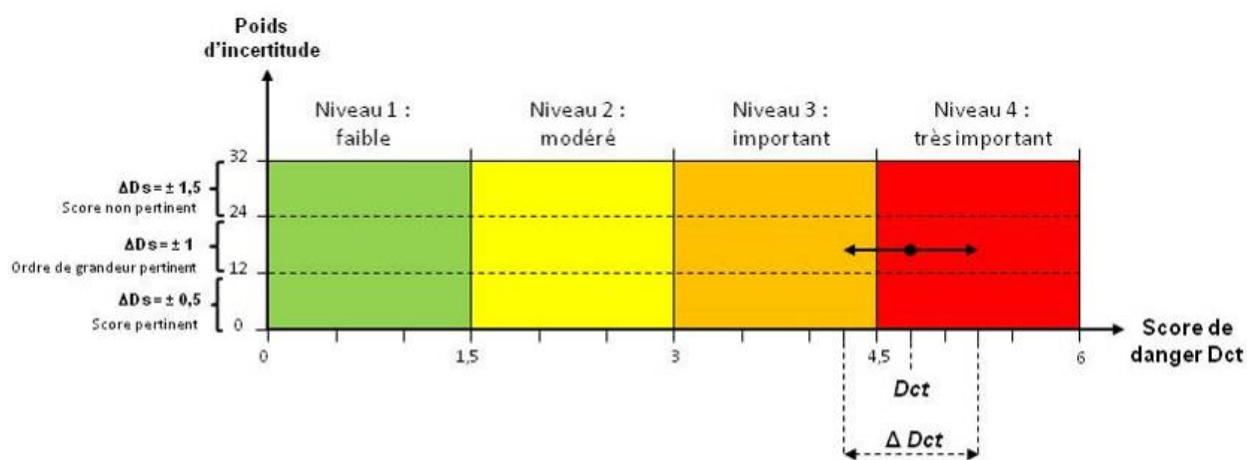


Figure 67 : détermination d'un niveau de danger pour les effets écotoxicologiques court terme pour un organisme en fonction du score de danger (Dct) et de son incertitude (ΔDct)

Lorsqu'une fois pondéré, le score de danger et son intervalle de confiance couvre plus de deux niveaux, cela signifie que l'évaluation pour cet effet n'est pas réalisable en l'état actuel des connaissances.

► **Degré de pertinence**

Les scores de danger obtenus sont à considérer en fonction des incertitudes associées, comme le montre le Tableau 55 où l'incertitude ΔD , allant de $\pm 0,5$ à ± 2 points de score, peut recouvrir plusieurs niveaux. Ainsi, les scores déterminés, et donc les niveaux de danger correspondant, seront affectés d'un degré de pertinence. Ce dernier se décline suivant trois niveaux comme l'indique le Tableau 55.

Tableau 55 : degré de pertinence du score de danger

Degré de pertinence	Fiable	Moyennement fiable	Peu fiable
Condition	$\Delta D = \pm 0,5$ $0 \leq P(D) \leq 12$	$\Delta D = \pm 1$ $12 \leq P(D) \leq 24$	$\Delta D = \pm 2$ $24 \leq P(D) \leq 36$
Signification en matière de pertinence du score	L'estimation du score obtenu (et donc du niveau de danger) est jugée pertinente	L'ordre de grandeur du score obtenu est jugé pertinent Des données plus fiables sont à rechercher pour une amélioration	Le score obtenu est jugé non pertinent Des données plus fiables sont à rechercher pour diminuer le niveau d'incertitude

► **Synthèse des résultats de l'évaluation**

Les résultats de l'évaluation pour chaque compartiment environnemental (intervalle de score de danger, niveau de danger résultant et degré de pertinence) sont représentés graphiquement.

Néanmoins, les résultats intermédiaires sur lesquels se fondent ces résultats (effets court et long termes pour chacun des trois niveaux trophiques) peuvent comporter un intérêt pour le gestionnaire du risque. Dans ce cas, ce niveau de détail peut être fourni en faisant figurer ces résultats dans la figure de synthèse (voir Figure 30).

Pour ces étapes intermédiaires, l'intervalle de ces scores de danger et poids d'incertitude sont compris entre 0 et 6. Ainsi le Tableau 54 et le Tableau 55 sont utilisés pour déterminer les intervalles de confiance sur ces scores de danger, les niveaux de danger et leurs degrés de pertinence.

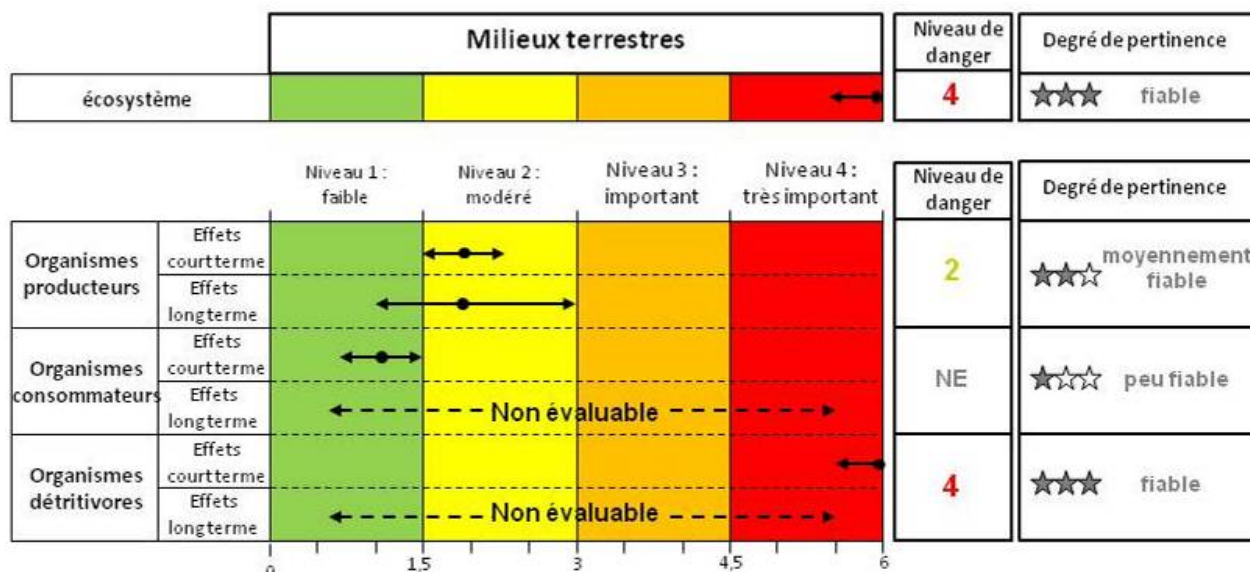


Figure 68 : exemple de représentation graphique des résultats de l'évaluation des dangers écotoxicologiques pour le compartiment environnemental « milieux terrestres »

Annexe 10 : données d'entrée utilisées pour l'évaluation des effets écotoxicologiques

La méthode d'évaluation des niveaux de dangers écotoxicologiques liés aux nanomatériaux proposée dans ce rapport repose sur l'utilisation de plusieurs types de données. Ces effets écotoxiques peuvent en effet être estimés à partir :

- de données *in vivo* issues de tests écotoxicologiques, incluant les lignes directrices OCDE disponibles pour les substances chimiques et autres tests validés et jugés pertinents ;
- de biomarqueurs de dommage.

1 Données *in vivo*

Des tests réglementaires, notamment ceux recommandés par les lignes directrices de l'OCDE, sont couramment utilisés pour caractériser les effets écotoxicologiques de substances chimiques classiques. La pertinence de ces lignes directrices pour les nanomatériaux a été à la source de nombreuses discussions. Une étude, réalisée par un groupe d'experts internationaux de l'OCDE chargé d'élucider cette problématique, semble indiquer que la plupart de ces tests peuvent être raisonnablement applicables aux nanomatériaux sous la condition nécessaire de maîtriser les modalités d'exposition.

Par exemple, les phénomènes d'agrégation, agglomération et sédimentation de particules en suspension intervenant pour les concentrations les plus élevées pourraient expliquer l'observation d'effets (éco)toxicologiques uniquement à faibles doses (pour lesquels les organismes sont exposés à des particules primaires isolées). L'hypothèse la plus partagée est que la réponse biologique des organismes exposés à des agrégats/agglomérats de particules primaires diffère de celle consécutive à l'exposition aux particules primaires isolées. Dans certains cas, pour les concentrations plus élevées ou des durées d'exposition longues, des effets de sédimentation peuvent empêcher l'exposition et aboutir à un résultat écotoxicologique biaisé (faux négatif).

Il incombe donc à l'évaluateur de s'assurer de la pertinence des données issues de ces lignes directrices pour les utiliser à bon escient dans le cadre l'évaluation du niveau de danger écotoxicologique proposé dans ce rapport. Cette analyse doit permettre de vérifier la qualité des données expérimentales, en veillant notamment à la maîtrise des modalités d'exposition, et d'interpréter les résultats qui en sont issus au regard des paramètres d'exposition.

Les lignes directrices de l'OCDE recensent 28 tests d'écotoxicité⁴⁸ :

- Essai n°201 : Algues d'eau douce et cyanobactéries, essai d'inhibition de la croissance ;
- Essai n°202 : *Daphnia sp.*, essai d'immobilisation immédiate,
- Essai n°203 : Poisson, essai de toxicité aiguë ;
- Essai n°204 : Poisson, toxicité prolongée étude sur 14 jours ;
- Essai n°205 : Oiseaux, essai de toxicité liée au régime alimentaire ;
- Essai n°206 : Oiseaux, essai de reproduction ;
- Essai n°207 : Ver de terre, essais de toxicité aiguë
- Essai n°208 : Essai sur plante terrestre : essai d'émergence de plantules et de croissance de plantules ;

⁴⁸ http://www.oecd-ilibrary.org/environment/lignes-directrices-de-l-ocde-pour-les-essais-de-produits-chimiques-section-2-effets-sur-les-systemes-biologiques_20745826

- Essai n°209 : Boue activée, essai d'inhibition de la respiration (oxydation du carbone et de l'ammonium) ;
- Essai n°210 : Poisson, essai de toxicité aux premiers stades de la vie ;
- Essai n°211 : *Daphnia magna*, essai de reproduction ;
- Essai n°212 : Poisson, essai de toxicité à court terme aux stades de l'embryon et de l'alevin ;
- Essai n°213 : Abeille domestique, essai de toxicité aiguë par voie orale ;
- Essai n°214 : Abeille domestique, essai de toxicité aiguë par contact ;
- Essai n°215 : Poisson, essai sur la croissance des juvéniles ;
- Essai n°216 : Micro-organismes du sol : essai de transformation de l'azote ;
- Essai n°217 : Micro-organismes du sol : essai de transformation du carbone ;
- Essai n°218 : Essai de toxicité sur les chironomes dans un système eau-sédiment chargé ;
- Essai n°219 : Essai de toxicité sur les chironomes dans un système eau chargée-sédiment ;
- Essai n°220 : Essai de reproduction chez l'enchytrée ;
- Essai n°221 : *Lemna sp.* Essais d'inhibition de la croissance ;
- Essai n°222 : Essai de reproduction chez le lombric (*Eisenia fetida/Eisenia andrei*) ;
- Essai n°223 : Oiseaux, essai de toxicité orale aiguë ;
- Essai n°224 : Détermination de l'inhibition de l'activité des bactéries anaérobies ;
- Essai n°225 : Essai de toxicité sur *Lumbriculus* dans un système eau-sédiment chargé ;
- Essai n°226 : Essai de reproduction d'un acarien prédateur (*Hypoaspis (Geolaelaps) aculeifer*) dans le sol ;
- Essai n°227 : Essai sur plante terrestre : essai de vigueur végétative ;
- Essai n°228 : Détermination de la toxicité d'une substance d'essai pour le développement des mouches du fumier (*Scathophaga stercoraria* L. [*Scathophagidae*] et *Musca autumnalis* De Geer [*Muscidae*]) ;
- Essai n°229 : Essai à court terme de reproduction des poissons ;
- Essai n°230 : Essai de 21 jours sur les poissons
- Essai n°231 : Essai de métamorphose des amphibiens ;
- Essai n°232 : Essai de reproduction de collemboles dans le sol ;
- Essai n°233 : Essai de toxicité sur le cycle de vie des chironomes dans un système eau-sédiment chargé ou eau chargée-sédiment ;
- Essai n°234 : Essai de développement sexuel des poissons ;
- Essai n°235 : *Chironomus sp.*, essai d'immobilisation immédiate ;
- Essai n°236 : Poisson, essai de toxicité aiguë au stade embryonnaire.

Le groupe de travail propose dans le Tableau 56 un classement de ces lignes directrices en fonction des différents compartiments environnementaux et des effets recherchés (court ou long terme).

Tableau 56 : répartition par le groupe de travail des lignes directrices OCDE en fonction des compartiments environnementaux et du type d'effet étudié

Milieu	Niveau trophique	Court terme	Long terme
Compartiment terrestre	Producteur primaire	208	227
	Consommateur	207, 213, 214, 223, 237, 223, 205	206, (220), 232, 226
	Détritivore	207	216, 217, 222, 228, (220)
Compartiment aquatique (eau douce)	Producteur primaire	201, 221	221
	Consommateur	202, 203, 210, 212, (225), 229, 236	211, 215, 230, 231, 234, 204
	Détritivore	224, 218, 219, 235, 209	218, 219, 225, 233

On remarquera qu'aucune de ces lignes directrices ne s'applique directement à l'écosystème marin. L'évaluation du danger pour ce compartiment particulier devra alors reposer sur des résultats issus d'autres tests scientifiquement valides et pertinents, comme par exemple le microtox (test sur *Vibrio fischeri*). Il est de la responsabilité de l'évaluateur de vérifier la pertinence de ces tests.

2 Biomarqueurs

En 1993, Depledge a proposé une définition qui fait toujours autorité : « *un changement biochimique, cellulaire, physiologique ou comportemental qui peut être mesuré dans des tissus ou des fluides corporels ou au niveau de l'organisme entier qui met en évidence l'exposition à/ou les effets d'un ou plusieurs polluants chimiques* »⁴⁹ (Depledge, 1993).

Parmi les biomarqueurs de dommage certains ont une plus forte propension à répondre à une atteinte des nanomatériaux comme par exemple les réponses au stress oxydant. Parmi les biomarqueurs de dommage certains seront qualifiés d'écologiques car leur réponse représente une potentialité à provoquer des dommages non seulement au niveau individuel mais aussi au niveau populationnel (Amiard et Amiard-Triquet, 2008 ; Amiard-Triquet *et al.*, 2013).

Parmi les biomarqueurs de dommage à vocation écologique et ceux qui répondront potentiellement plus spécifiquement aux effets des nanomatériaux, nous pouvons notamment retenir :

- les biomarqueurs ayant un lien avec les effets néfastes des nanoparticules tels que les enzymes luttant contre le stress oxydant, les tests d'apoptose ;
- les tests de génotoxicité (tests des micronoyaux, tests de comètes, *etc.*) ;
- les tests comportementaux (vitesse de mobilité, d'orientation, de nutrition, *etc.*) ;
- les tests d'estimation de la fertilité, de la reproduction, *etc.*

De manière équivalente aux recommandations relatives à l'utilisation de données issues de lignes directrices OCDE, l'évaluateur doit également porter une attention particulière aux modalités d'exposition afin d'en juger la pertinence dans le cadre de l'évaluation du niveau de danger.

⁴⁹ « *A biochemical, cellular, physiological or behavioural variation that can be measured in tissue or body fluid samples or at the level of whole organisms that provides evidence of exposure to and/or effects of, one or more chemical pollutants (and/or radiations).* »

Références

Amiard-Triquet C, Amiard J-C, Rainbow PS (2013) 'Ecological biomarkers: indicators of ecotoxicological effects.' (CRC Press: Boca Raton, Florida), 464 p.

Amiard J-C, Amiard-Triquet C (2008) 'Les biomarqueurs dans l'évaluation de l'état écologique des milieux aquatiques.' (Tec & Doc)

Depledge MH (1993) The Rational Basis for the Use of Biomarkers as Ecotoxicological Tools. In 'Nondestructive biomarkers in vertebrates.' pp. 271-295. (CRC Press: Boca Raton, Florida)

OCDE (2009). Guidance manual for the testing of manufactured nanomaterials, first version.

Annexe 11 : fiche d'analyse du scénario pour le scénario de l'exemple 1

► Généralités

Questions d'ordre général concernant le produit

Référence exacte du nanoproduct

Le produit correspond-il à une dénomination commerciale ou autre référence précise ?	Non	Oui
		X

Marché national (tonnage ou nb de produit / an)

La quantité totale de nano-produit mise sur le marché national est-elle connue ?	Non	Oui
	X	

Marché international (tonnage ou nb de produit / an)

La quantité totale de nano-produit mise sur le marché international est-elle connue ?	Non	Oui
	X	

Identification des nanomatériaux manufacturés présents

Le produit contient-il plusieurs types ou natures de nanomatériaux ?	Non	Oui
	X	

Propriété attendue du NM

La propriété attendue du NM introduit dans le produit est-elle connue ?	Non	Oui
		X

Quantité ou proportion de NM dans le produit unitaire

La quantité de nanomatériau dans un nano-produit unitaire (ou sa proportion massique) est-elle connue ?	Non	Oui
		X

Informations sur le NM

Le nanomatériau présent dans le produit est-il connu ?	Non	Oui
		X

Référence du nano-produit	Ciment photocatalytique de marque X, type Y
---------------------------	---

Quantité de nano-produit mis sur le marché national	/
---	---

Quantité de nano-produit mis sur le marché international	/
--	---

Quantité de nano-produit mis sur le marché international	/
--	---

Propriété attendue du NM	Activité photocatalytique du TiO ₂
--------------------------	---

Quantité ou proportion de NM dans le produit unitaire	Proportion de TiO ₂ à hauteur de 10% (massique)
---	--

- nom commercial :	nom commercial, marque
- formule chimique :	TiO ₂
- nature des impuretés et quantité :	Al ₂ O ₃ < 0,1 wt. %; SiO ₂ < 0,1 wt. %
- morphologie :	particules / batonnets
- taille moyenne des particules primaires :	20 ± 5 nm
- taille moyenne des agrégats :	/
- taille moyenne des agglomérats :	/
- surface spécifique :	/
- état cristallin (proportions de phases) :	80 % rutile - 20 % anatase
- fonctionnalisation et enrobage :	aucune

Type de matrice du produit tel que mis sur le marché

L'état physique du produit tel que mis sur le marché est-il connu ? (solide, liquide, aérosol, poudre, gels, ...)	Non	Oui
		X

Conditionnement du produit

Le produit est-il conditionné ?	Non	Oui
		X

Type de matrice du produit	poudre (mélange)
----------------------------	------------------

Conditionnement du produit	sacs en papier plastifié de 35 kg
----------------------------	-----------------------------------

Identification des usages du produit

Description de chacune des utilisations auxquelles est destiné le produit

Le produit est-il destiné à un ou plusieurs types d'utilisations ?	Inconnu	un seul	plusieurs
		X	

Références de produits contenant le même nanomatériau

Un usage détourné du produit est-il plausible ?	Non	Oui
		X

- description sommaire :	Construction d'une structure en béton
- durée :	dépend de la structure (1/2 journée pour le scénario)
- fréquence :	faible (moins d'une fois par mois)
- type de population concernée :	Bricoleur

- description des possibles usages détournés :	gâchage à la main (par opposition à l'utilisation d'une bétonnière), utilisation en intérieur et non à
- plausibilité de survenue :	élevée

Prise en compte des étapes du cycle de vie du produit

Pour chacun des usages, les étapes du cycle de vie du produit ont-elles été étudiées/connues :		
- pour l'activité préparatoire du produit	Non	Oui
		X

- description :	Transport - stockage
- durée/fréquences	pas de durée prédéfinie
- populations concernées:	bricoleur et population environnante immédiate
- compartiments environnementaux concernés:	air
- quantités de produit concernées :	tout ciment du scénario
- Remarques	étape normalement peu émissive, le stockage s'effectue habituellement dans une pièce close

- pour la phase d'utilisation du produit		
Non	Oui	
		X

- description :	Gâchage à la bétonnière (voir scénario pour description) et manioculation des sacs
- durée/fréquences	environ 15 min par paquet, soit environ quelques heures en tout (1/2 journée)
- populations concernées:	bricoleur et population environnante immédiate
- compartiments environnementaux concernés:	air
- quantités de produit concernées :	tout ciment du scénario
- Remarques	étape la plus émissive (déversement des poudres de ciments dans la bétonnière)

- description :	Coulage de la dalle (voir scénario pour description)
- durée/fréquences	au max, quelques heures
- populations concernées:	bricoleur et population environnante immédiate
- compartiments environnementaux concernés:	air
- quantités de produit concernées :	tout ciment du scénario transformé en pâte de béton
- Remarques	/

- description :	Coulage de la dalle (voir scénario pour description)
- durée/fréquences	au max, quelques heures
- populations concernées:	bricoleur et population environnante immédiate
- compartiments environnementaux concernés:	air
- quantités de produit concernées :	tout ciment du scénario transformé en pâte de béton
- Remarques	/

- description :	lavage de la zone de travail après construction de la dalle
- durée/fréquences	15 min à 1h environ
- populations concernées:	bricoleur et population environnante immédiate
- compartiments environnementaux concernés:	air et eaux usées
- quantités de produit concernées :	inconnu
- Remarques	/

- pour la phase de post-application ou post-utilisation du produit		
Non	Oui	
		X

- description :	Stockage du ciment restant
- durée/fréquences	Durée longue
- populations concernées:	bricoleur et population environnante immédiate
- compartiments environnementaux concernés:	air
- quantités de produit concernées :	inconnu
- Remarques	Le stockage s'effectue normalement dans une pièce close, les expositions dispersions devraient être faibles

- description :	bricolage (perçage) de la dalle par le bricoleur
- durée/fréquences	fréquence faible (1/an ?) et durée faible (1h ?)
- populations concernées:	bricoleur et population environnante immédiate
- compartiments environnementaux concernés:	air et eaux usées après nettoyage
- quantités de produit concernées :	inconnu
- Remarques	NB : voir si l'on considère le béton comme une continuité du produit ciment !

- description :	Utilisation de la dalle et usure naturelle
- durée/fréquences	en continu pour une durée dépendant de la durée prévue d'utilisation de la dalle
- populations concernées:	population générale environnante
- compartiments environnementaux concernés:	air (émission de particules dans l'air) et eaux de lixiviats (nettoyage et entraînement par la pluie)
- quantités de produit concernées :	inconnu
- Remarques	NB : voir si l'on considère le ciment ou le béton comme produit !

- pour la phase d'élimination / nettoyage / enlèvement du produit	Non	Oui
		X

- description :	Destruction de la dalle et élimination
- durée/fréquences	quelques heures
- populations concernées:	bricoleur et population environnante immédiate
- compartiments environnementaux concernés:	air lors de la destruction et eaux usées après nettoyage de la zone
- quantités de produit concernées :	quasi intégralité du produit sous sa forme béton
- Remarques	NB : voir si l'on considère le ciment ou le béton comme produit

Justification de l'utilisation du produit

L'utilisation de nanomatériaux dans le produit apporte-t-elle une plus-value importante ?	Non	Oui
- en termes de propriétés d'usage		
- en termes de réduction d'utilisation de matières premières		
- en termes sanitaires		
- en termes économiques		
- Autres		
L'acceptabilité sociale du produit a-t-elle été prise en compte ?	Non	Oui
		X

Plus-value apportée par le NM dans le produit à cette étape du cycle de vie

► **Séquence d'usage n°2**

Etape 2 : activité préparatoire du produit

Description :

Prise en compte des transformations au cours de son usage

Transformations et contraintes exercées sur le produit

Pour cette étape du cycle de vie, le produit subit-il des transformations au cours de son usage ? (Manutention, mélange dilution, contraintes exercées, etc.)	inconnu	Non	Oui
		X	X

Transformations et contraintes exercées sur le produit

Le produit est-il susceptible de réagir avec d'autres entités au cours de cette étape du cycle de vie ?	inconnu	Non	Oui
			X

Analyse des milieux rencontrés

Le produit a-t-il fait l'objet d'une analyse des milieux qu'il va rencontrer au cours de cette étape de son cycle de vie ?	inconnu	Non	Oui

Modification des conditions physicochimiques attendues

Les conditions physico-chimiques d'utilisation du produit sont-elles stables au cours de cette étape du cycle de vie ?	inconnu	Non	Oui
		X	X

Durée de vie du produit au cours de cette étape du cycle de vie

La durée de vie du produit a-t-elle été identifiée au cours de cette étape du cycle de vie ?		Non	Oui

- Etat de la matrice :	poudre lors du déversement puis pâte dans la bétonnière
- Types de contraintes exercées :	déversement, puis mélange, chauffage (réaction exothermique)

- Substances rencontrées :	sable, gravier, eau + produit du ciments (adjuvants réactifs)
- Réactions attendues :	hydratation exothermique et cristallisation des aluminates

- Détermination des types de milieux considéré :	air essentiellement et compartiments aqueux par lixiviation
- Analyses :	

- Caractéristique physicochimiques modifiées :	NM inchangé durant le déversement puis modifications (inconnues ?) lors du mélange
--	--

- Durée de vie du produit	Si le produit = ciment : NA (usage unique) / si produit = béton : quelques années
---------------------------	---

Modalités d'exposition au produit

Mode d'exposition unique ou répété

L'usage du produit est-il unique ou répété ?	Unique	Répété
	X	

Durées d'utilisation / exposition

La durée d'utilisation / exposition du produit a-t-elle été identifiée ?	Non	Oui
		X

Mode de relargage / transfert

Les modes de transfert/ relargage ont-ils été identifiés ? (abrasion, choc, etc.)	Non	Oui
		X

Mesures de réduction de l'exposition existantes

Existe-t-il des mesures destinées à réduire l'exposition au produit ?	Non	Oui
	X	

Conditions particulières d'exposition

L'exposition se fait-elle dans des conditions particulières ? (Activité physique importante, lieu de travail, lieu spécifique d'habitation, etc.)	inconnu	Non	Oui
		X	

Pertinence des différentes voies d'exposition

Les voies d'exposition au produit ont-elles correctement été étudiées ? (inhalation, contact cutané, ingestion)	Non	Oui
	X	

- Mode d'exposition (unique ou répété) :	utilisation unique de plusieurs nano-produits (sacs de ciments)
- Si répété préciser la fréquence ou nombre d'utilisations :	NA

- Durée d'une utilisation :	
- Durée d'une exposition :	

- Mode de relargage :	dispersion dans l'atmosphère lors du déversement puis, en moindre mesure, relargage dans l'atmosphère par rotation du mélange dans la bétonnière
-----------------------	--

- Mesures existantes de protection :	pas de port de masque pour le bricoleur mais utilisation de gants
--------------------------------------	---

- Conditions particulières :	Non a priori
------------------------------	--------------

- Pertinence de la voie respiratoire	Très pertinente (mise en suspension de poussières dans l'air et proximité de l'utilisateur de la source)
--------------------------------------	--

- Pertinence de la voie cutanée	pertinent, notamment si gâchage avec la main
---------------------------------	--

- Pertinence de la voie orale	faiblement pertinent : pas d'ingestion prévisible hormis pour une fraction des poussières inhalées qui peuvent être ingérées
-------------------------------	--

Populations cibles /compartiments environnementaux cibles

Compartiments environnementaux atteints

Le produit peut-il être transféré/relargué dans les milieux de vie ?	inconnu	Non	Oui
		X	

Compartiments environnementaux à risques

Des compartiments environnementaux particulièrement à risque ont-ils été identifiés ?	Non	Oui
	X	

Populations cibles

Quelles sont les populations cibles ?	Non	Oui
		X

Particularités des populations étudiées, identification de populations possiblement à risques

Les spécificités des populations exposées ont-elles été étudiées ? (tout public, personnes sensibles, travailleurs, ...)	Non	Oui
	X	

- Description des compartiments environnementaux atteints :	Compartiments environnementaux : air et eaux (nettoyage) lieux de vie : proximité d'habitation (bricoleur à domicile)
- Modalités d'atteinte de ces compartiments :	

- Description des compartiments environnementaux à risque :	NA
---	----

- Populations cibles	Bricoleurs issus de la population générale (dans une moindre mesure, population environnante (famille par ex.))
----------------------	---

- Description des populations	
-------------------------------	--

Annexe 12 : Fiche synthétique d'évaluation pour le scénario de l'exemple 1

Titre de l'évaluation : Préparation d'une dalle en béton photocatalytique par un bricoleur			
Produit étudié			
Nom ou dénomination	Article X, marque Y		
Type de produit	Sachet de ciment (sachet unitaire de 35 kg)		
Nanomatérial étudié	Dioxyde de titane (TiO ₂), mélange rutile (80%) et anatase (20%)		
Usage visé			
Type d'usage	Construction d'une dalle de terrassement en béton par un bricoleur		
Description du scénario	Construction d'une dalle de terrassement en béton photocatalytique, réalisé à partir de ciment contenant un nanomatériau manufacturé (dioxyde de titane), par un bricoleur (individu en bonne santé issu de la population générale, équipé de gants mais non de masque) à son domicile en milieu ouvert (jardin ou terrasse).		
Séquences d'usage identifiées	Numéro et dénomination des séquences d'usage	Description sommaire	
	Phase d'activité préparatoire du produit		
	1	Stockage - transport	Les sacs de ciment sont stockés puis acheminés vers le lieu de construction
	Phase d'utilisation du produit		
	2	Gâchage	Déversement des matériaux dans une bétonnière et mélange
	3	Coulage de la dalle	Déversement du mélange pâteux (béton) dans le coffrage
	4	Décoffrage de la dalle	Enlèvement du coffrage de la dalle 24h après le coulage
	5	Nettoyage	Nettoyage de la dalle et du lieu de travail à l'aide d'un jet d'eau
	Phase de post-application ou post-utilisation du produit		
	6	Stockage du ciment restant	Acheminement des sacs de ciment restants dans un lieu clos pour stockage
7	Bricolage - perçage	Perçage réguliers de trous dans la dalle par le bricoleur	
8	Utilisation et usure	Usure de la dalle soumise aux intempéries climatiques et à un usage régulier	
Phase d'élimination - recyclage - enlèvement du produit			
9	Destruction et enlèvement	Destruction mécanique de la dalle par le bricoleur	
10	Transport des gravas	Acheminement des gravas vers une déchetterie	
Remarques			
L'identification des différentes séquences d'usage du produit est assez complexe puisque le produit initial (ciment emballé) est transformé en produit secondaire (dalle de béton) contenant toujours ces nanomatériaux et dont le devenir (cycle de vie) est particulièrement pertinent du point de vue de l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux. Par hypothèse, on assimilera donc l'utilisation de la dalle fabriquée à une post-utilisation du nano-produit (sac de ciment).			

Annexe 13 : Fiche synthétique d'évaluation pour le scénario de l'exemple 2

Titre de l'évaluation :
Consommation régulière d'une soupe instantanée contenant un ingrédient nanosilice

Produit étudié			
Nom ou dénomination	Article X, marque Y		
Type de produit	Sachet de préparation instantanée de soupe à la tomate (sachet unitaire de 1 kg)		
Nanomatériau étudié	Silice amorphe synthétique précipitée (SiO ₂)		
Usage visé			
Type d'usage	Consommation régulière d'un gobelet de soupe de tomate (distributeur automatique)		
Description du scénario	Le scénario concerne la consommation régulière (deux fois par jour) par un adulte d'une préparation instantanée de potage à la tomate contenant une silice amorphe synthétique comme ingrédient. La boisson est obtenue par le mélange de 8 g de ce produit avec 18 cl d'eau chaude dans un contenant jetable (gobelet en plastique). Cette étape de préparation est effectuée par le distributeur. Le consommateur ne manipule donc pas directement le nano-produit mais consomme la préparation réalisée avec celui-ci.		
Séquences d'usage identifiées	Numéro et dénomination des séquences d'usage		
	Description sommaire		
	Phase d'activité préparatoire du produit		
	1*	Remplissage du distributeur (réalisé par un professionnel)	Le distributeur de boisson est régulièrement rechargé en préparation par un professionnel chargé de son entretien (étape ne concernant normalement pas le consommateur).
	2*	Préparation du mélange (effectué par la machine)	Le distributeur prépare le produit par mélange de la préparation avec de l'eau chaude dans un gobelet.
	Phase d'utilisation du produit		
	3	Consommation de la préparation	Ingestion du mélange.
	Phase de post-application ou post-utilisation du produit		
-	Utilisation et usure	Usure de la dalle soumise aux intempéries climatique et à un usage régulier	
Phase d'élimination – recyclage – enlèvement du produit			
4	Élimination du gobelet	Le consommateur jette le gobelet comportant le reste de préparation non consommé dans une poubelle.	
Remarques			
* séquences d'usage ne concernent pas le consommateur			
Les risques professionnels étant exclus et en dehors de tout dysfonctionnement grave du distributeur, l'unique séquence d'usage pertinente identifiée pour le consommateur correspond simplement à la consommation (ingestion) de la boisson. Aucun usage détourné réaliste et pertinent n'est identifié.			
Cette analyse pointe également l'existence d'une séquence d'usage présentant un intérêt particulier en termes de risques professionnels pour les individus chargés de l'entretien de ces distributeurs (manipulations possibles du produit sous forme pulvérulente lors du remplissage du distributeur, entretien de la machine contenant des résidus de poudre).			

Séquence d'usage N° :

Date :

Description de la séquence d'usage
 L'étape de gâchage, consiste à mélanger les matériaux, peut s'effectuer à la main ou à l'aide d'une bétonnière. Considérant les relativement fortes quantités concernées, on supposera par hypothèse qu'une bétonnière est utilisée pour cette étape. Pour un appareil de capacité de 130 litres, l'opérateur réalise 15 gâchées (chacune requérant quelques minutes de préparation suivies de quelques minutes de mélange) avec 44,8 kg de ciment (1,28 sacs de 35 kg), 102 kg de sable gros, 149 kg de graviers, 21,8 litres d'eau.

Remarques

Évaluation des niveaux de risque sanitaires	<p>Voie respiratoire</p> <p>Niveau de risque: <input type="checkbox"/> -</p> <p>Degré de pertinence: ☆☆☆ -</p> <p>Commentaires de l'évaluateur Voie d'exposition non pertinente pour cette séquence d'usage</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Niveau 1 : faible</td> <td>Niveau 2 : modéré</td> <td>Niveau 3 : important</td> <td>Niveau 4 : très important</td> <td>Niveau</td> <td>Degré de pertinence</td> <td rowspan="2"> </td> </tr> <tr> <td>Niveau de danger</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>-</td> <td>☆☆☆</td> </tr> <tr> <td>Niveau d'exposition</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>-</td> <td>☆☆☆</td> <td></td> </tr> </table>		Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important	Niveau	Degré de pertinence		Niveau de danger	■	■	■	■	-	☆☆☆	Niveau d'exposition	■	■	■	■	-	☆☆☆	
		Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important	Niveau	Degré de pertinence																	
	Niveau de danger	■	■	■	■	-	☆☆☆																	
	Niveau d'exposition	■	■	■	■	-	☆☆☆																	
<p>Voie cutanée</p> <p>Niveau de risque: <input type="checkbox"/> -</p> <p>Degré de pertinence: ☆☆☆ -</p> <p>Commentaires de l'évaluateur Voie d'exposition non pertinente pour cette séquence d'usage</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Niveau 1 : faible</td> <td>Niveau 2 : modéré</td> <td>Niveau 3 : important</td> <td>Niveau 4 : très important</td> <td>Niveau</td> <td>Degré de pertinence</td> <td rowspan="2"> </td> </tr> <tr> <td>Niveau de danger</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>-</td> <td>☆☆☆</td> </tr> <tr> <td>Niveau d'exposition</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>-</td> <td>☆☆☆</td> <td></td> </tr> </table>		Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important	Niveau	Degré de pertinence		Niveau de danger	■	■	■	■	-	☆☆☆	Niveau d'exposition	■	■	■	■	-	☆☆☆		
	Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important	Niveau	Degré de pertinence																		
Niveau de danger	■	■	■	■	-	☆☆☆																		
Niveau d'exposition	■	■	■	■	-	☆☆☆																		
<p>Voie orale</p> <p>Niveau de risque: <input type="checkbox"/> NE</p> <p>Degré de pertinence: ☆☆☆ -</p> <p>Commentaires de l'évaluateur Évaluation non réalisable en raison de fortes incertitudes en toxicologie (absence de données <i>in vivo</i> spécifiques et données <i>in vitro</i> controversées)</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Niveau 1 : faible</td> <td>Niveau 2 : modéré</td> <td>Niveau 3 : important</td> <td>Niveau 4 : très important</td> <td>Niveau</td> <td>Degré de pertinence</td> <td rowspan="2"> </td> </tr> <tr> <td>Niveau de danger</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>NE</td> <td>☆☆☆</td> </tr> <tr> <td>Niveau d'exposition</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>3/4</td> <td>☆☆☆</td> <td></td> </tr> </table>		Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important	Niveau	Degré de pertinence		Niveau de danger	■	■	■	■	NE	☆☆☆	Niveau d'exposition	■	■	■	■	3/4	☆☆☆		
	Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important	Niveau	Degré de pertinence																		
Niveau de danger	■	■	■	■	NE	☆☆☆																		
Niveau d'exposition	■	■	■	■	3/4	☆☆☆																		
Évaluation des niveaux de dangers écotoxiques	<p>Milieux terrestres</p> <p>Niveau de danger: <input type="checkbox"/> -</p> <p>Degré de pertinence: ☆☆☆ -</p> <p>Commentaires de l'évaluateur Très faible probabilité d'atteinte de ce compartiment environnemental par le nanomatériau manufacturé lors de cette séquence d'usage</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Niveau 1 : faible</td> <td>Niveau 2 : modéré</td> <td>Niveau 3 : important</td> <td>Niveau 4 : très important</td> <td>Niveau de danger</td> <td>Degré de pertinence</td> </tr> <tr> <td>Niveau de danger</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>-</td> <td>☆☆☆</td> </tr> </table>		Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important	Niveau de danger	Degré de pertinence	Niveau de danger	■	■	■	■	-	☆☆☆									
		Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important	Niveau de danger	Degré de pertinence																	
	Niveau de danger	■	■	■	■	-	☆☆☆																	
<p>Milieux aquatique d'eau douce</p> <p>Niveau de danger: <input checked="" type="checkbox"/> 3/4</p> <p>Degré de pertinence: ☆☆☆ Moyennement faible</p> <p>Commentaires de l'évaluateur</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Niveau 1 : faible</td> <td>Niveau 2 : modéré</td> <td>Niveau 3 : important</td> <td>Niveau 4 : très important</td> <td>Niveau de danger</td> <td>Degré de pertinence</td> </tr> <tr> <td>Niveau de danger</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>3/4</td> <td>☆☆☆</td> </tr> </table>		Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important	Niveau de danger	Degré de pertinence	Niveau de danger	■	■	■	■	3/4	☆☆☆										
	Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important	Niveau de danger	Degré de pertinence																		
Niveau de danger	■	■	■	■	3/4	☆☆☆																		
<p>Milieux marins</p> <p>Niveau de danger: <input type="checkbox"/> -</p> <p>Degré de pertinence: ☆☆☆ -</p> <p>Commentaires de l'évaluateur Très faible probabilité d'atteinte de ce compartiment environnemental par le nanomatériau manufacturé lors de cette séquence d'usage</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td>Niveau 1 : faible</td> <td>Niveau 2 : modéré</td> <td>Niveau 3 : important</td> <td>Niveau 4 : très important</td> <td>Niveau de danger</td> <td>Degré de pertinence</td> </tr> <tr> <td>Niveau de danger</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>-</td> <td>☆☆☆</td> </tr> </table>		Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important	Niveau de danger	Degré de pertinence	Niveau de danger	■	■	■	■	-	☆☆☆										
	Niveau 1 : faible	Niveau 2 : modéré	Niveau 3 : important	Niveau 4 : très important	Niveau de danger	Degré de pertinence																		
Niveau de danger	■	■	■	■	-	☆☆☆																		



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr
www.anses.fr / [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)