



C O M I T É

de la PRÉVENTION et de la PRÉCAUTION



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Nanotechnologie – Nanoparticules : Quels dangers, quels risques ?

Depuis le 1er rapport du

Comité de la prévention et de la précaution en 2006

**Rapport du Comité de la Prévention
et de la Précaution (CPP)**

3 Février 2020

Table des matières

1 - Points forts et points faibles du rapport du CPP de 2006 à la lumière des connaissances partagées en 2020 : un résumé	5
--	----------

2 - Les nanomatériaux : évolution des connaissances (de 2006 à 2020)	9
---	----------

2.1 - Définitions et réglementations	9
---	----------

2.1.1- Définition des nanomatériaux	9
---	---

2.2.2- La réglementation récente dans le domaine des nanoparticules	16
---	----

2.2 - Quels usages et quelles applications ?	20
---	-----------

2.2.1 - Pourquoi un intérêt si fort pour les nanos ?	21
--	----

2.2.2 - Quelques exemples de nanomatériaux	22
--	----

2.2.3 - Quelques usages des nanoproducts et nanomatériaux par domaine d'application	23
---	----

2.3 - Quelles nouvelles données en (éco)toxicologie ?	23
--	-----------

2.3.1 - Peut-on comparer les particules ultrafines atmosphériques et leur risque pour la santé avec les nanoparticules ?	24
--	----

2.3.2 - Définir des catégories pour optimiser l'évaluation des effets toxiques ?	25
--	----

2.3.3 - Voies d'exposition aux nanoparticules et effets sanitaires potentiels.	25
---	----

2.3.5 - Doit-on initier une approche coût-bénéfice ?.....	30
---	----

2.4 - Evolutions de la controverse sur les nanotechnologies et relations sciences/société.....	30
---	-----------

3 - Conclusions et recommandations	34
---	-----------

Bibliographie :	37
------------------------------	-----------

Annexes :	40
------------------------	-----------

Annexe 1 : Analyse du document de 2006	40
--	----

Annexe 2 : Production des nanomatériaux.....	47
--	----

Annexe 3 : Usages des nanoproducts et nanomatériaux par domaine.....	56
--	----

Annexe 4 : Les nanoparticules d'argent	64
--	----

Annexe 5 : Le Graphène.....	70
-----------------------------	----

Bibliographie relative aux annexes 2, 3, 4 et 5 :.....	78
--	----

Nanotechnologie-Nanoparticules

Quels dangers, quels risques ?

1 - Points forts et points faibles du rapport du CPP de 2006 à la lumière des connaissances partagées en 2020 : un résumé

Saisine initiale : par le Ministre de l'écologie et du développement durable en date du 17 décembre 2004 – Publication de la réponse : mai 2006.

- « examiner les conséquences sanitaires possibles de la production et mise en œuvre de particules d'échelle de taille nanométrique, et les moyens actuellement existants pour organiser la vigilance collective et disposer d'une capacité à appréhender les risques ;
- proposer des moyens d'accompagner correctement la croissance des usages et des disséminations des nanoparticules, et d'émettre des recommandations sur la conduite à tenir pour le suivi, l'identification de risques et l'élaboration des précautions adaptées à ces nouvelles échelles ».

En parallèle, une saisine avait été émise à destination de l'AFSSET (rapport publié en 2006) et d'autres structures avaient été sollicitées : l'AFSSAPS ainsi que le Comité d'Éthique pour les Sciences du CNRS (COMETS) et le Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) afin de donner un avis sur les aspects éthiques associés au développement de ces nanotechnologies.

Objectif de l'évaluation de 2020 :

Evaluer sur la base du périmètre d'analyse retenu à l'époque par les membres du CPP la pertinence des recommandations émises en 2006 à la lumière des connaissances actuelles et déterminer les causes intrinsèques ou extrinsèques de succès ou déficit dans les actions proposées par le comité.

Le périmètre choisi en 2006 :

Nanoparticules manufacturées à l'exception des nanoparticules utilisées à des fins médicales.

Définition(s) des nanomatériaux dans leur totalité, le pluriel signifiant qu'étant donné la multiplicité de ceux-ci il est difficile de les définir par une seule formule. Les spécificités liées à certains nanomatériaux seront prises en compte dans l'évaluation.

En 2006 il n'existait pas de définition consensuelle pour les nanomatériaux et nanoparticules. Il était proposé essentiellement de les inclure dans un groupe (composé essentiellement de nanoparticules) de taille comprise entre 1 et 100 nm. Au niveau européen, une première définition a été donnée en 2011 mais l'encadrement juridique des nano-objets et matériaux

nanostructurés devait être publié fin de l'année 2014 avec une révision de la définition qui a été repoussée par la Commission européenne à l'horizon 2020.

Le même mot « nanomatériau » (NM) recouvre, suivant l'organisme, le pays où l'institution qui le définit, des réalités différentes. Ainsi, la définition de nanomatériau donnée par l'ISO est plus générique que la définition de la Commission européenne ou de la France (voir chapitre 2.1)

L'avis du CPP portait plus spécifiquement sur les nanoparticules, objets dont au moins 2 des 3 dimensions dans l'espace sont inférieures à 100 nm. Il avait pour objectif une synthèse des éléments disponibles, mais avant tout d'émettre des recommandations pour la prévention dans sur la base des connaissances disponibles, et pour la précaution quand les connaissances le suggéraient.

Les recommandations suivantes avaient été émises :

I - RECENSER LES NANOPARTICULES ISSUES DES NANOTECHNOLOGIES ET LES FILIERES DE PRODUCTION

- Normaliser la nomenclature des nanoparticules pour les identifier formellement sans ambiguïté.

II - PRODUIRE DE NOUVELLES CONNAISSANCES

- Identifier les populations concernées et développer la métrologie pour en mesurer les expositions.
- Mieux connaître les dangers et les risques ;
 - Evaluer les dangers et les risques chez l'homme ;
 - Evaluer les dangers pour les espèces et les risques pour les écosystèmes.
- Stimuler et coordonner les recherches sur les dangers et les risques

III - ADOPTER DES MESURES DE PRECAUTION

- Protéger les travailleurs, la population générale et les écosystèmes :
 - aux postes de travail ;
 - pour éviter la dispersion incontrôlée de ces nanoparticules.
- Elaborer un dispositif national réglementaire en cohérence avec les recommandations de la Commission européenne.

IV - PRENDRE EN COMPTE LES ASPECTS SOCIETAUX

On y retrouvait notamment les thèmes suivants :

- assurer une réelle coordination des recherches transdisciplinaires intégrant physique, chimie, biologie, médecine, sciences humaines ;
- recenser les nanoparticules issues des nanotechnologies et les filières de production, avec une normalisation de la nomenclature et créer une base de données exhaustive ;

- produire de nouvelles connaissances sur l'identification des particules et des populations exposées, la métrologie, l'évaluation des risques et développer de nouveaux tests par des criblages toxicologiques à haut débit ;
- adopter dès cet instant des mesures de précaution sans attendre de nouvelles données et les proposer aux populations directement en contact avec la production des nanoparticules, leur utilisation ou leur désintégration à la fin de vie des matériaux ;
- mettre en place une réflexion sociétale plus large et ainsi mieux appréhender l'évaluation du rapport bénéfices/risques engendré par le développement de ces nanotechnologies, notamment pour les écosystèmes.

Ces recommandations basées sur une analyse des dangers et risques pour la santé ont été prises en compte, et pour certaines suivies d'effet en particulier lors des travaux du « Grenelle » en 2007.

Le document du CPP ainsi que d'autres rapports ont servi de base au pouvoir politique pour définir une stratégie de gestion des risques afin de répondre aux attentes des citoyens concernés par la dangerosité des nanomatériaux, laquelle était mal définie en 2006.

A la lumière des connaissances en 2020 sur les nano-objets et les matériaux nanostructurés, les aspects descriptifs du rapport de 2006 étaient appuyés sur les mécanismes biologiques ou les nanoparticules pour lesquelles des données existaient de sorte que certaines des faiblesses qui peuvent être relevées pourraient être comblées étant donné les développements importants constatés depuis (voir aussi Annexe 1) :

- prééminence des NP présentes dans les aérosols et peu de prise en compte par le CPP des possibilités de création de nouvelles structures. Cela est dû, d'une part à la composition du comité comprenant des membres spécialistes de la physico-chimie des aérosols, d'autre part à l'abondance d'une littérature sur les risques en santé induits par des particules atmosphériques ultra-fines et la voie d'exposition par inhalation ;
- peu de prise en compte du changement de réactivité des NP en fonction de l'environnement (milieux aquatique, aérien, terrien ou liquides biologiques), des possibilités d'agrégation/agglomération et mécanismes inverses, ainsi que de l'importance de la solubilité/insolubilité des NP ; ce point est en relation avec l'*item* précédent ;
- absence d'un chapitre sur les expositions alimentaires ; cette question des additifs sous forme nano (oxydes métalliques, silice...) et de la présence de NP dans les emballages a commencé à être traitée en 2006-2007 ;
- absence de la prise en compte de données sur l'exposition cutanée alors que l'industrie cosmétique avait déjà intégré leur utilisation dans de nombreux produits en particulier les crèmes solaires, comme le mentionne le rapport ;
- peu de discussion sur le passage des barrières inter-organes (bien que les passages suivants soient évoqués : transcutané ; vers le système nerveux central via le nerf olfactif ; à travers la barrière alvéolo-capillaire pulmonaire ; transplacentaire ; à travers la muqueuse intestinale ; à travers la barrière hémato-encéphalique) et la distribution des NP dans les organismes animaux ; le débat sur le passage des membranes cellulaires et des tissus constituant les barrières débutait en 2006 ;

- faible questionnement sur les dangers des NP envers les écosystèmes ; ce point était peu abordé en 2006, et ce volet de recherche s’est largement développé depuis ;
- il est important de noter que la faiblesse des données ne s’est pas forcément traduite par l’absence de recommandations, ce qui est logique dans une perspective de précaution ;
- ainsi les recommandations comprennent un volet très développé sur le besoin d’améliorer les connaissances en écotoxicologie (en fait aussi développé que celui relatif aux effets sur l’homme), un autre sur le besoin de recherches sur les interactions dans l’environnement¹, ou sur les mécanismes et effets systémiques dans l’organisme, ou encore sur la normalisation des définitions ;
- en revanche la question de l’ingestion n’est mise en avant dans les recommandations que pour les travailleurs, et la voie alimentaire ne fait l’objet de recommandations qu’au titre de l’écotoxicologie via l’accumulation dans les organismes. C’est sans doute là que les recommandations n’ont pas identifié le sujet actuellement traité des additifs alimentaires.

Les évolutions actuelles, notamment sur :

- le passage des barrières biologiques ;
- la montée du questionnement scientifique sur la présence de nanos dans l’alimentation ;
- les avancées sur l’impact écotoxicologique ;
- et les progrès de la métrologie et la mise à disposition d’outils

ont été prises en compte par le CPP dans son approche de prévention et précaution et intégrées dans les différentes recommandations formulées aujourd’hui.

Au total, il s’agit d’un rapport caractérisé par un fort impact sociétal, illustré d’une part par la prise en compte de recommandations non seulement par les responsables des ministères concernés mais aussi par des ONG telles que France – Nature – Environnement et AVICENN et la création du site « Veillenanos » et d’autre part par le fait que nombre de ces recommandations peuvent toujours être proposées en 2020. Ce constat illustre une fois encore le décalage entre d’un côté l’analyse d’un risque pour la santé, et de l’autre côté sa prise en compte par les politiques publiques nationales et européennes.

¹ Par exemple : « Ces études doivent également prendre en considération les transformations des particules au contact des composants de l’atmosphère ».

2- Les nanomatériaux : évolution des connaissances (de 2006 à 2020)

Pour évaluer les dangers sur des systèmes biologiques *in vitro* ou *in vivo*, une définition des NM est requise pour délimiter le champ des investigations. Elle aura pour conséquence le développement des réglementations. Donner une définition aussi précise que possible des nanomatériaux va impacter les industries qui vont les utiliser pour la mise sur le marché de nouveaux NM. Il en est de même avec la surveillance que les ONG vont exercer sur leurs propriétés environnementales ou de santé. Par ailleurs, depuis 2006 une des discussions concerne le manque d'instruments et d'outils de nanométrie fiables ainsi que l'utilisation de protocoles de mesure qui soient partagés. En fait de nombreux paramètres doivent être mesurés: concentration particulaire, taille, distribution de taille, composition, forme, réactivité ... soit plus d'une dizaine de paramètres au total pour caractériser et doser les nanomatériaux. Des méthodes et des outils d'analyse sont désormais proposés pour contrôler la présence de nanomatériaux dans l'air et des avancées sur la détection et caractérisation des nanoparticules dans les eaux ont été enregistrées. Entre 2013 et 2015 ont été inaugurées les plateformes de l'INRS, du CEA et de l'Ineris ainsi que la mesure dans l'environnement. Plus récemment le LNE Nanotech a été inauguré début 2018. Ainsi, le croisement de différentes techniques d'analyse est nécessaire avec un choix de techniques en rapport avec les informations recherchées.

Qu'en est-il des définitions et réglementations en 2020 ?

2.1 Définitions et réglementations

2.1.1- Définition des nanomatériaux

Parmi les définitions les plus élaborées, bien que non définitives, on peut retenir celles qui découlent des recommandations de la Commission européenne. D'autres définitions ont été proposées par le SCENIHR au niveau européen (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks), ou sont précisées par des normes ISO en France.

A - Recommandations de la Commission européenne.

C'est d'abord le 18 octobre 2011 que la Commission européenne a publié ses recommandations quant à la définition des nanomatériaux (2011/696/UE).

On entend par nanomatériaux, un matériau, formé accidentellement ou manufacturé contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins 50 %, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1nm et 100 nm. Cependant, dans des cas spécifiques, lorsque cela se justifie pour des raisons tenant à la protection de l'environnement, à la santé publique, à la sécurité ou à la compétitivité, le seuil de 50 % fixé pour la répartition numérique par taille peut être remplacé par un seuil compris entre 1 % et 50 %.

Est également mentionné dans cette recommandation, que tout matériau est à considérer comme relevant de la définition mentionnée ci-dessus dès lors qu'il présente une surface spécifique en volume supérieure à $60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$. Par dérogation, les fullerènes, les flocons de graphène et les nanotubes de carbone à paroi simple, présentant une ou plusieurs dimensions externes inférieures à 1 nm, sont à considérer comme des nanomatériaux.

Le document précise d'autre part qu'on entend par :

- "particule" : un minuscule fragment de matière possédant des contours physiques bien définis ;
- "agglomérat" : un amas friable de particules ou d'agrégats dont la surface externe globale correspond à la somme des surfaces de ses constituants individuels ; dans un agglomérat les nanoparticules sont faiblement liées entre elles et sont faciles à séparer.
- "agrégat" : une particule constituée de particules soudées ou fusionnées. Dans un agrégat les particules sont fortement liées entre elles et sont difficiles à séparer. Ici l'aire de la surface externe résultante peut être plus petite que la somme des aires des surfaces de chacun des composants.

Cette définition a été discutée, d'autant plus qu'il avait été précisé qu'elle serait amenée à éventuellement évoluer à partir de 2014. Malgré plusieurs initiatives en ce sens, aucune nouvelle définition n'a été proposée, en raison de la complexité des démarches tant scientifiques que politiques. Cependant une définition serait donnée en 2020.

Organisation	Taille et profil granulométrique	Solubilité	Catégorie de produit
Commission européenne, Directive pour les cosmétiques (EC, 2009)	entre 1 et 100 nm, aucune précision sur le profil granulométrique	Insoluble ou biopersistant	Cosmétiques
Commission européenne, recommandation sur la définition des nanomatériaux (EC, 2011a)	entre 1 et 100 nm, seuil minimal de 50% en nombre de particules	Aucune précision	Ensemble
Parlement européen et conseil de l'union européenne sur la fourniture d'informations alimentaires aux consommateurs (EC, 2011b)	entre 1 et 100 nm et plus grand, aucune précision sur le profil granulométrique	Aucune précision	Aliments
Commission européenne, directive biocides (EC, 2012)	entre 1 et 100 nm, seuil minimal de 50% en nombre de particules	Aucune précision	Biocides
Ministère français de l'environnement, du développement durable et du logement (Anses, 2012)	entre 1 et 100 nm, seuil minimal de 50% en nombre de particules	Aucune précision	Ensemble

Tableau 1 – Comparaison des éléments considérés par la réglementation et les recommandations sur les définitions du terme « nanomatériaux » en Europe et en France (Boverhof et al, 2015)

Quoiqu'il en soit, la Commission européenne a déjà prévu que la recommandation révisée de sa définition des nanomatériaux sera celle qui s'appliquera pour l'enregistrement des nanos dans le cadre du règlement Reach, et lors de la mise à jour des définitions utilisées dans d'autres règlements de l'UE concernant les nanomatériaux. De telles définitions concernent essentiellement les cosmétiques, l'alimentation, les réglementations Biocides Europe, les dispositifs médicaux, tout cela afin d'harmoniser la réglementation et de mettre fin aux difficultés suscitées par l'existence de définitions hétérogènes et multiples.

Les nanomatériaux ne se bornent pas au seul exemple des nanoparticules. En fait ce terme recouvre à la fois les nano-objets et les matériaux nanostructurés, c'est-à-dire tous les

matériaux qui ont une structure interne ou de surface à l'échelle nanométrique. Il est difficile dans ce cas de donner une seule définition précise : il paraît logique, après avoir énoncé une définition générale, mais peu détaillée, de définir, plus précisément, pour chaque catégorie, les caractéristiques qui permettent de les classer parmi les nanomatériaux.

a) Nano-objets :

On désigne par nano-objets les matériaux nanostructurés qui ont une, deux ou trois dimensions externes à l'échelle nanométrique :

- **nanoparticules** si les 3 dimensions externes sont inférieures à 100 nm (Ex : NP de latex, de silice, d'oxydes métalliques, alumine, carbonate de calcium) ;
- **nanofibres**, si 2 dimensions externes sont inférieures à 100 nm :
 - . **nanotubes**, si les nanofibres sont creuses, (nanotubes de carbone),
 - . **nanotiges**, si les nanofibres sont pleines, (nanofibres de polyesters),
 - . **nanconducteurs**, dans le cas de nanofibres électriquement conductrices ou semi-conductrices ;
- **nanoplaques**, si une dimension externe seulement est inférieure à 100 nm, on parle alors de :
 - . **nanofeuillets**, (nanofeuillets d'argile),
 - . **nanocouches**,
 - . **nanorevêtements**.

Dans les cas des nanofibres et nanoplaques, pour la ou les autre(s) dimension(s) externe(s), la ou les plus grande(s) peuvent ne pas être à l'échelle nanométrique.

b) Matériaux nanostructurés

Un matériau nanostructuré est un matériau qui a une structure interne ou de surface à l'échelle nanométrique.

Il existe, dans la norme ISO, 5 catégories de matériaux nanostructurés :

1) Poudre nanostructurée

Une poudre nanostructurée est composée d'agglomérats ou d'agrégats nanostructurés, ou d'une particule cœur-écorce nanostructurée (cœur (diamètre nanométrique) + une ou plusieurs écorces d'épaisseur également nanométrique), ou encore d'une capsule nanostructurée composée d'une coque d'épaisseur nanométrique capable d'accueillir d'autres substances (*vide infra*.)

2) Nanocomposite

Solide composé d'un mélange de plusieurs matériaux de phases distinctes dont une ou plusieurs sont des nanophases :

- nanocomposite à matrice polymère, contenant au moins une phase polymère majoritaire (équipements sportifs, modification des propriétés mécaniques),
- nanocomposite à argile polymère dont la matrice polymère contient une phase argileuse nanostructurée,
- nanocomposite à matrice métallique contenant au moins une phase métallique majoritaire,
- nanocomposite à matrice céramique contenant au moins une phase céramique majoritaire.

3) Nanomousse solide

Composée d'une matrice solide remplie d'une seconde phase, gazeuse ; il en résulte un matériau de densité plus faible, comprenant une matrice nanostructurée.

4) Matériau nanoporeux

Un matériau nanoporeux est un matériau solide contenant des nanopores : un nanopore est une cavité dont au moins une dimension est à l'échelle nanométrique. Cette cavité peut contenir un gaz ou un liquide. Des nanopores reliés entre eux donnent au matériau une certaine perméabilité permettant des déplacements à travers celui-ci.

5) Nanodispersion fluide

Une nanodispersion fluide est un matériau hétérogène dans lequel des nano-objets ou une nanophase sont dispersés dans une phase fluide continue de composition différente. On distingue ainsi plusieurs situations :

- nanosuspension : nanodispersion fluide à phase dispersée solide,
- nano-émulsion : nanodispersion fluide contenant au moins une nanophase liquide,
- nanomousse liquide : nanodispersion fluide remplie d'une seconde nanophase gazeuse ; comme dans le cas de la nanomousse solide, le matériau est généralement de densité plus faible ;
- nano-aérosol : nanodispersion fluide composée d'une matrice gazeuse et d'au moins une nanophase liquide ou solide.

Utilisation de la surface spécifique en volume (VSSA) pour la mise en œuvre de la définition du nanomatériau

Dans la recommandation de 2011 de la Communauté Européenne, il a été également indiqué que tout matériau doit être considéré comme un nanomatériau s'il présente une surface spécifique en volume (VSSA) supérieure à $60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ (soit $0,06 \text{ m}^{-1}$). En effet, la Recommandation 2011/696/UE spécifie également que « *Lorsque cela est techniquement faisable et requis en vertu d'une réglementation spécifique, la conformité avec la définition*

(...) peut être déterminée sur la base de la surface spécifique en volume (VSSA). Tout matériau est à considérer comme relevant de la définition (...) dès lors qu'il présente une surface spécifique en volume supérieure à 60 m²/cm³. »

La surface spécifique en volume VSSA est déterminée via la méthode BET et le seuil de 60 m²/cm³ est en accord avec une population de particules sphériques, mono-dispersées et non poreuses de taille 100 nm.

B) Autres définitions que celles recommandées par la CE

D'autres définitions sont proposées par le SCENIHR au niveau Européen (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) et par des normes ISO en France.

Pour le SCENIHR, il n'est pas scientifique de limiter tous les nanomatériaux à une gamme de taille inférieure à 100 nm. Constatant le caractère hétérogène des matériaux dont les constituants sont de tailles et de formes très disparates, il propose de retenir une échelle de 1 à 999 nm et de l'appliquer à 3 catégories différentes basées sur la distribution des tailles des particules :

- catégorie 1 : distribution majoritaire des tailles des particules supérieure à 500 nm : ce ne sont pas des produits nanos ;
- catégorie 2 : distribution des tailles des particules comprises entre 100 et 500 nm, avec sans doute moins de 15 % de particules de taille inférieure à 100 nm : on commence à parler de produits nanos ;
- catégorie 3 : distribution des tailles des particules comprise entre 1 et 100 nm : ce sont des nanos.

Cette définition est très critiquée car il n'est pas toujours possible de disposer de la distribution des tailles.

Définitions des nanos en France (issues des normes internationales ISO)

En France, les définitions des nanos sont données par les normes ISO/TS27687: 2008 (F) ou ISO/TS80004-4 : 2011 (F)

L'Organisation internationale de normalisation (ISO) définit un nanomatériau comme étant "*un matériau comportant toute dimension externe à l'échelle nanométrique ou une structure interne ou en surface à l'échelle nanométrique*" (l'échelle nanométrique est définie comme un spectre de dimensions d'environ 1 nm à 100 nm) ; elle a adopté le terme NOAA pour englober l'ensemble des "Nano-Objects, their Agglomerates and Aggregates greater than 100 nm".

Selon la norme ISO TS 80004-1, un nanomatériau est un matériau dont au moins une dimension externe est à l'échelle nanométrique c'est-à-dire comprise approximativement entre 1 et 100 nm ou qui possède une structure interne ou de surface à l'échelle nanométrique.

C) Phénomène d'adsorption

Les particules peuvent adsorber à leur surface, comme dans le cas de la catalyse hétérogène, toutes sortes de molécules. Cette forte adsorption va constituer un problème lors des études menées, avec des nanoparticules, car elle va modifier les propriétés chimiques et physiques de celles-ci en comparaison des particules nues. En revanche, elle pourra être utilisée pour introduire, volontairement, une propriété nouvelle soit par simple adsorption d'une molécule, soit par greffage chimique sur la surface.

Effets biologiques de la « corona » qui se forme dans un milieu biologique avec adsorption de protéines et de lipides.

Après incubation dans les fluides biologiques, les nanoparticules (NP) adsorbent plusieurs types de biomolécules : lipides, sucres, mais surtout les protéines qui présentent une grande affinité pour leur surface. Elles sont rapidement entourées d'une couche complexe fortement liée autour de ces biomolécules, ou « couronne de protéines », qui va contrôler le devenir des nanoparticules *in vivo* en devenant l'interface avec les cellules. Ainsi les barrières cellulaires et les récepteurs membranaires peuvent entrer directement en contact avec la couronne de protéines tandis que la surface propre de la nanoparticule peut rester « à distance ». Il en résulte que c'est la présentation des biomolécules à la surface plutôt que les particules elles-mêmes qui est la cause réelle de nombreuses réponses biologiques. En particulier, elle favorise la pénétration intracellulaire des nanoparticules par les mécanismes de l'endocytose. L'un des principaux objectifs de la nanomédecine est de rendre certaines NP capables de cibler activement tant l'imagerie que la thérapie. Si la NP n'est pas conçue correctement, la corona qui en résulte peut entraîner une mauvaise détection et une biodistribution aberrante, une toxicité imprévue et une efficacité thérapeutique faible. Ce comportement devra être pris en compte lors de l'utilisation de nano-vecteurs.

D) Modification des surfaces par différentes méthodes de greffage

Tout ce qui précède montre que la surface, lieu de contact entre les matériaux et l'environnement, joue un rôle prépondérant. Pour la protéger d'une quelconque dégradation, ou pour apporter de nouvelles propriétés à ces matériaux, par modification chimique et morphologique de la surface, il est nécessaire de maîtriser correctement la « fonctionnalisation » de celle-ci : le greffage est la méthode de choix pour atteindre cet objectif.

La modification de surface par greffage peut-être une opération mécanique, chimique, électrochimique ou physique. Elle a pour conséquence de modifier l'aspect ou la fonction de la surface des matériaux afin de l'adapter aux conditions d'utilisation et d'apporter des propriétés supplémentaires et complémentaires aux matériaux originaux. Il existe différentes stratégies pour modifier une surface :

· soit par des méthodes basées sur des interactions de faible énergie entre le substrat et la couche de molécules ou polymère qu'il faut déposer (exemple : interaction de van der Waals) : physisorption

· soit par des méthodes basées sur des interactions de forte énergie. Dans ce cas, les liaisons qui s'établissent entre le substrat et le dépôt nécessitent une forte dépense d'énergie pour les rompre. Il en résulte que ces liaisons sont difficilement réversibles : chimisorption.

Bien qu'il existe de nombreuses méthodes de fonctionnalisation de surface, nous limiterons à signaler seulement les voies chimiques et électrochimiques :

- la voie chimique : le matériau est traité avec différents réactifs qui permettront d'engendrer des groupes fonctionnels de surface ;
- la voie électrochimique : la fonctionnalisation par voie électrochimique, ou électrogreffage va permettre la création contrôlée de liaisons fortes entre un substrat et un film ou une molécule organique. Cette méthode peut éventuellement se diviser en deux étapes, d'abord une étape de greffage puis une étape de croissance de la couche.

Cette dernière technique, simple à mettre en œuvre, rapide et bon marché, permet de réaliser un greffage localisé sur diverses surfaces et ce à diverses échelles. Elle peut permettre d'évaluer la quantité de composés organiques déposés à partir du moment où le mécanisme de dépôt est connu.

Parmi les composés utilisés dans la fonctionnalisation par voie électrochimique, les sels de diazonium sont parmi les plus populaires. En raison de la fragilité des liaisons qui s'établissent entre les espèces physisorbées et le substrat, les méthodes de modification de surface reposant sur la chimisorption (c'est-à-dire sur des interactions fortes) sont privilégiées afin de garantir une durée de vie du matériau modifié suffisante pour l'application visée.

À titre d'exemple d'application, on peut citer le traitement de tumeurs cancéreuses. Pour cela on peut utiliser des nanoparticules métalliques fixées, par greffage, à des anticorps spécifiques de la tumeur qui ne se fixent que sur la tumeur visée. On peut alors chauffer les nanoparticules par un rayonnement approprié ou un champ magnétique et détruire ainsi la tumeur.

2.2.2- La réglementation récente dans le domaine des nanoparticules

A) La réglementation européenne

En dehors de la question de la définition dont la révision reste encore en suspens à l'échelle européenne, bien que demandée depuis des années par les experts et les ONG, diverses réglementations encadrent la présence des nanomatériaux, dans les cosmétiques, les biocides, les denrées alimentaires. Ainsi, le règlement Reach, depuis 2018, doit tenir compte de l'état nanoparticulaire des substances. Nous précisons ces différents règlements ci-dessous.

En 2009, le Règlement Cosmétiques a rendu obligatoire, à partir de juillet 2013, le signalement de la présence des "nanomatériaux" dans la liste des ingrédients des cosmétiques (article

19). La règle d'étiquetage prévoit que soit indiqué le terme (nano) entre crochets après le nom de l'ingrédient concerné.

Le Règlement Biocides a été définitivement adopté par le Conseil de l'Union européenne le 10 mai 2012. Inquiets au sujet des risques éventuels soulevés de façon spécifique par les nanomatériaux utilisés dans les biocides (principalement le nanoargent), les députés ont prévu des contrôles de sécurité et des étiquettes distincts pour les produits contenant des nanomatériaux. L'article 69 demande à ce que l'étiquette indique non seulement la présence de nanomatériaux dans le produit, avec le terme « nano » entre parenthèses, mais aussi *"les risques spécifiques éventuels qui y sont liés"* : cette disposition constitue une première, les obligations d'étiquetage prévues par d'autres textes européens étant jusqu'ici limitées à la seule mention du terme "nano". Leurs risques n'ayant pas encore fait l'objet d'une évaluation appropriée, les biocides contenant des nanomatériaux nécessitent une autorisation spécifique.

Depuis décembre 2014, le consommateur aurait dû voir apparaître des mentions [nano] dans la liste d'ingrédients des denrées alimentaires. C'est du moins ce qui a été prévu par le Règlement européen concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires (INCO) de 2011 (suite à une demande exprimée par le Parlement européen dès 2009).

Son article 18, alinéa 3, stipule en effet qu'à compter de la mi-décembre 2014 *"tous les ingrédients qui se présentent sous forme de nanomatériaux manufacturés sont indiqués clairement dans la liste des ingrédients. Le nom de l'ingrédient est suivi du mot "nano" entre crochets"*.

Paru au Journal officiel le 10 mai 2017, un arrêté de Ségolène Royal, alors ministre de l'environnement, rappelle cette obligation d'étiquetage.

Lors du comité Reach réuni le 26 avril 2018, les États membres de l'Union européenne ont validé la dernière proposition de la Commission européenne visant à adapter les annexes de Reach afin que puissent être explicitement pris en compte les nanomatériaux.

Des exigences spécifiques seront désormais requises pour obtenir plus d'informations sur les substances nanos enregistrées et mises sur le marché au-delà d'une tonne par an et par entreprise (quantités, caractéristiques, utilisations, instructions quant à leur manipulation, risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement, méthodes de contrôle des risques).

Le projet de règlement avec les annexes révisées devait être examiné dans les trois mois par le Parlement européen et le Conseil, avant d'être définitivement adopté par la Commission européenne.

D'après l'éditeur en ligne *Chemical Watch*, la Commission européenne aurait bien décidé de reporter à 2020 la révision de la définition des nanomatériaux qui avait été annoncée initialement pour l'année 2014. Les industriels devant procéder à l'enregistrement des nanomatériaux dans Reach, enregistrement requis à partir de janvier 2020, la logique de ce processus aurait dû aboutir à une définition stabilisée avant cette date, mais des considérations politiques et/ou industrielles semblent retarder cette décision.

De fait « l'étiquetage peut constituer au moins à moyen terme, s'il est associé à des mesures permettant la traçabilité des produits, une piste intéressante de réponse aux contradictions qui apparaissent entre les discours de la société de la connaissance et de la société du risque, en tant qu'outil utile à la restauration d'une forme de confiance de la société dans les développements scientifiques et technologiques » (S Lacour, Droit et société 2016/3 (N° 94), pages 625 à 644). Cependant si l'étiquetage et le cadrage constitue une avancée, la réglementation peut être source d'une nouvelle controverse.

B) La réglementation française, une avancée depuis 2013 : le registre RNano

En France, la loi n°2010-788 du 12 juillet 2010 a fixé comme objectif, dans son article 185, d'obtenir :

- une meilleure connaissance des nanomatériaux, à savoir leur identité, les quantités manipulées, et les différents usages et domaines d'application ;
- leur traçabilité : depuis le fabricant ou l'importateur jusqu'au distributeur auprès du dernier utilisateur professionnel ;
- le rassemblement de connaissances sur les nanomatériaux en vue de l'évaluation des risques et de l'information du public.

Ainsi, les articles L. 523-1 et L. 523-2 du code de l'environnement, prévoient que les **substances à l'état nanoparticulaire** font l'objet d'une déclaration annuelle et que les entités concernées transmettent, sur demande, des informations complémentaires relatives aux dangers et aux expositions auxquelles ces substances sont susceptibles de conduire :

« Les personnes qui fabriquent, importent ou distribuent des substances à l'état nanoparticulaire, [.....] déclarent périodiquement à l'autorité administrative, dans un objectif de traçabilité et d'information du public, l'identité, les quantités et les usages de ces substances, ainsi que l'identité des utilisateurs professionnels à qui elles les ont cédées à titre onéreux ou gratuit. Les informations relatives à l'identité et aux usages des substances ainsi déclarées sont mises à disposition du public dans les conditions fixées par l'article L. 521-7. »

« Les personnes qui fabriquent, importent ou utilisent des substances mentionnées à l'article L. 523-1 transmettent, à la demande de l'autorité administrative, toutes les informations disponibles relatives aux dangers de ces substances et aux expositions auxquelles elles sont susceptibles de conduire, ou utiles à l'évaluation des risques sur la santé et l'environnement. Ces informations sont mises à la disposition du public dans les conditions fixées à l'article L. 521-7. ».

L'article L 523-1 du Code de l'environnement prévoit également qu'une partie des informations déclarées soit rendue publique. Le décret n°2012-232 du 17 février 2012 relatif à la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire précise le champ de la déclaration :

- la nature des déclarants concernés ;

- la définition retenue de la substance à l'état nanoparticulaire (qui repose sur la recommandation de la Commission européenne) ;
- le seuil de la déclaration, fixé à 100 grammes ;
- la possibilité d'effectuer des demandes de confidentialité.

L'arrêté du 6 août 2012 relatif au contenu et aux conditions de présentation de la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire précise les informations à déclarer :

- l'identité du déclarant ;
- l'identité de la substance à l'état nanoparticulaire ;
- la quantité de la substance à l'état nanoparticulaire produite, distribuée ou importée au cours de l'année relative à la déclaration ;
- les usages de la substance à l'état nanoparticulaire ;
- l'identité des utilisateurs professionnels à qui le déclarant a cédé la substance à l'état nanoparticulaire.

Il décrit également les conditions de la déclaration, les modalités de transmission de la déclaration et précise les modalités de traitement des données confidentielles. Parmi ces informations, cet arrêté précise que la proportion minimale, mentionnée à l'article R. 523-12 du code de l'environnement, des particules présentant une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm, est fixée à 50 % de la distribution des tailles en nombre, reprenant ainsi la définition européenne de 2011. Par voie de conséquence, la base de données RNano ne considère pas les nanoparticules contenues dans un mélange dans lequel elles sont minoritaires en nombre. Dans les textes d'application (décret n°2012-232 du 17 février 2012), l'ANSES a été désignée comme gestionnaire des déclarations et des données qu'elles contiennent.

Il est à noter que certaines réglementations européennes sectorielles ont déjà pris la mesure de cette problématique avec des dispositions spécifiques pour les nanomatériaux, par exemple en matière d'étiquetage. Ainsi, le Danemark et la Belgique ont mis en place des systèmes de déclaration à l'image de RNano pour la France, ou sont sur le point de le faire (cas de la Suède). À noter toutefois que, d'après le rapport de 2017 de la Direction générale de la prévention des risques, ces bases de données excluraient de nombreux produits ou domaines d'application.

Exploitation de RNano

Dans le rapport de 2017, relatif aux déclarations effectuées avant le 31 mai 2017, 10.308 déclarations ont été reçues et traitées. Il s'agit principalement d'entités françaises (94%) puis d'entités européennes (5%). Ce rapport permet de se rendre compte des grandes tendances de fabrication, de manipulation et d'usage des nanoparticules. Toutefois, son exploitation est limitée dans la mesure où des éléments d'informations sont présentés pour l'ensemble des substances à l'état nanoparticulaire, ce qui peut occulter des spécificités liées à certaines substances. Les éléments suivants (Tableau 2) présentent de l'information générique pour

l'ensemble des nanoparticules déclarées dans RNano pour les 9.697 déclarants français (94% des déclarations dans RNano) qui représentent 1.391 entités françaises.

Qualités des déclarants

Comme indiqué dans le Tableau suivant, le nombre d'entités productrices, importatrices et distributrices ainsi que le nombre de déclarations qu'elles réalisent est relativement stable entre 2014 et 2017. Comme les années précédentes, la majorité des acteurs déclarants sont des distributeurs ou des utilisateurs de substances. La part des importateurs arrive en troisième position, juste avant celle des producteurs.

Qualité	2014		2015		2016		2017	
	Nombre d'entités	% de déclarations	Nombre d'entités	% de déclarations	Nombre d'entités	% de déclarations	Nombre d'entités	% de déclarations
Producteurs/ Fabricants	54	1,70 %	51	0,99 %	58	1,05 %	59	1,64 %
Importateurs	209	10,20 %	195	6,20 %	213	8,04 %	210	10,1 %
Distributeurs	962	74,70 %	1 033	81,80 %	1 022	78,7 %	1 260	92,67 %
Utilisateurs et distributeurs	410	17,80 %	397	13 %	379	13,64 %	379	20,47 %
Reconditionneurs et distributeurs	31	0,52 %	25	0,31 %	28	0,47 %	36	0,78 %
Autres	34		29	0,80 %				

2.2- Quels usages et quelles applications ?

La révolution des nanotechnologies s'est rapidement traduite par l'émergence sur les marchés d'un nombre très important de produits nanos aux usages multiples (voir l'Annexe 3 de ce document qui dresse une liste, importante mais non exhaustive, de ces usages).

On a comptabilisé en octobre 2013 (*Project on Emerging Nanotechnologies (PEN)* du Woodrow Wilson Institute), sur le marché mondial, 1628 produits de consommation contenant des nanomatériaux, dont 440 au niveau européen, parmi lesquels 32 étaient commercialisés en France, ces chiffres, obtenus à partir des données publiées par les industriels souvent à des fins publicitaires, étant sans doute fortement sous-estimés. Le secteur le plus concerné est celui de la santé et des soins corporels (788), tandis que le matériau le plus répandu est le nanoargent (383) alors que ses tonnages sont très faibles à la différence du nano-titane ou de

la silice colloïdale sous forme nano. Ces chiffres ne peuvent être qu'indicatifs d'une tendance car ils représentent essentiellement la part des matériaux nanoparticulaires et font abstraction des autres formes, tels que, par exemple, les matériaux nanostructurés. De même les réglementations varient en fonction des États et sont même parfois inexistantes.

Même si ces rapports sont incomplets, on peut cependant évaluer l'impact des produits nanos sur notre quotidien ! Au niveau mondial le marché concerne plusieurs centaines de milliards de dollars chaque année. Confrontés à de telles sommes, il est normal de s'interroger sur les raisons qui justifient un tel intérêt pour les nanotechnologies et les nanomatériaux.

2.2.1- Pourquoi un intérêt si fort pour les nanos ?

Les nanotechnologies et les nanomatériaux représentent un nouveau « monde » où la matière possède des propriétés très différentes de ce qu'elle présente à une échelle plus grande ou à l'échelle macroscopique. Rappelons que la diminution de la taille des matériaux va se traduire par le fait que leur surface va occuper une place de plus en plus grande par rapport à leur volume : le ratio Surface/Volume est alors plus important.

Cela va conduire à l'échelle nanométrique :

- à ce que la fraction des atomes sur la surface soit très importante, de l'ordre de 80% des atomes du matériau ;
- à la prépondérance de la surface et des forces surfaciques par rapport aux forces volumiques ;
- à une plus grande réactivité de la matière : les réactions chimiques se produisant à la surface, il va en résulter que les propriétés de surface (échanges, adhérence, réactions chimiques) vont dominer les propriétés du volume, et l'on va observer des comportements de la matière totalement différents ;
- points d'ébullition et points de fusion différents aux deux échelles nanométrique et classique ;
- le point de fusion n'est plus à une température identique à la température de solidification : le matériau va présenter une hystérésis centrée autour de la température de transition de phase du corps macroscopique, et cette hystérésis va dépendre de la taille de la nanoparticule ;
- la solubilité va augmenter ;
- la dureté et la durabilité seront différentes, généralement plus élevées pour les nanos par rapport au matériau macroscopique ;
- la couleur et la fluorescence vont changer : l'or est rouge à l'échelle nanométrique.

Il en sera de même pour de nombreuses autres propriétés, par exemple : la perméabilité magnétique, la conductivité électrique, la réactivité chimique, etc.

Origine et compréhension de ces différences

Tous ces phénomènes peuvent être expliqués à partir des effets quantiques, des propriétés de surface et, pour les effets biologiques et les applications médicales, à partir de l'analogie entre l'échelle de ces réactions et celle à laquelle se produisent les processus biologiques :

- les effets de surfaces et interfaces, comme nous venons de le montrer, vont jouer un rôle important dans des phénomènes comme la catalyse, la fonctionnalisation, l'administration des médicaments, ou dans l'isolation thermique et l'imperméabilité pour les vêtements ; de ce fait, des membranes nanostructurées seront très efficaces pour le traitement de l'eau ainsi que la désalinisation de l'eau salée ;
- les effets quantiques vont dominer les propriétés des matériaux, et remplacer celles qui accompagnent la physique classique. On explique ainsi, à cette échelle, la coloration rouge de l'or, mais aussi la transparence du dioxyde de titane et du cuivre. Il en est de même aussi de la possibilité d'ajuster les propriétés en fonction de la taille des objets ou encore d'utiliser l'effet tunnel pour réaliser des outils quantiques, comme le microscope à effet tunnel ou la mémoire flash pour l'informatique ;
- les tailles des objets nanométriques étant de l'ordre de grandeur de celles des phénomènes biologiques, on peut disposer d'outils et de traitements mieux adaptés à ces phénomènes et donc conçus de façon à conduire à une meilleure précision.

2.2.2- Quelques exemples de nanomatériaux

Parmi les plus utilisés

- Noir de carbone (ou « carbon black », ou suie synthétique) : pigment noir conducteur électronique, renforce les matériaux ;
- Nanotubes de carbone à parois multiples : renforcent et allègent les structures des matériaux des véhicules ;
- Dioxyde de titane (TiO_2) : transparent ou blanc en fonction de la taille, anti-UV, photocatalyseur ;
- Silice amorphe (SiO_2) : agent rhéologique pour constructions, abrasif, anti-agrégant ;
- Nano-argent : antibactérien et antifongique, conducteur électronique (nano fils) (voir Annexe 3) ;
- Dioxyde de Cérium (CeO_2) : libérateur d'oxygène, dépollution, additif carburants, anti UV ;
- Quantum Dots : propriétés optiques différentes suivant leur taille, imagerie médicale ;
- Nanoclay ou nanoargiles : agent rhéologique, matifiant, facteur de forme ;
- Oxyde de Zinc (ZnO) : charge, revêtement alimentaire (intérieur des conserves) ;
- Carbonate de Calcium (CaCO_3) : épaississant, renforce les matériaux ;
- Fullerènes : renforce des matériaux ;
- Oxyde de Cuivre (CuO) : antisalissure (coque des bateaux) ;
- Nanoparticules d'or : catalyseur, détection de pathologies ;
- Peroxyde de calcium : agent de blanchiment ;
- Oxyde de chrome : colorant vert ;
- Oxyde de fer : colorant minéral ;
- Nanocellulose : agent rhéologique.

En cours d'applications et en développement en recherche

- Graphène, feuillet de carbone décrit comme celui résultant du déroulement d'un nanotube mono-paroi (voir annexe 4) ;
- Sulfure de molybdène (MoS_2) ;
- Sulfure de tungstène (WS_2) ;
- Molécules plasmoniques, développement et mise à profit des phénomènes de résonance plasmonique de surface des NP métalliques pour l'amélioration de dispositifs photoniques et optoélectroniques ;
- Molécules Patchy, clusters associant des nanoparticules imitant la géométrie de molécules simples, matières premières de nouveaux matériaux ;
- Perovskites hybrides (organiques-inorganiques), semi-conducteurs à propriétés optoélectroniques intéressantes pour le photovoltaïque.

2.2.3- Quelques usages des nanoproducts et nanomatériaux par domaine d'application (voir Annexe 3)

Nanoparticules et nanomatériaux font désormais partie de notre environnement quotidien avec des utilisations en constante expansion. Une liste non exhaustive des usages peut se concevoir sur la base de leur composition chimique ou bien des domaines d'application. Les principaux domaines sont les suivants (voir Annexe 3 pour une description plus détaillée) :

- Médical (imagerie, vectorisation de médicaments, dispositifs médicaux...)
- Cosmétiques
- Transport et espace (peinture, pneumatiques, revêtements...)
- Bâtiment (nouveaux matériaux...)
- Agriculture (nanopesticides, nanocapteurs...)
- Electronique
- Textiles (antibactérien...)
- Environnement (stockage pour batteries, traitement eaux...)
- Alimentation (additifs, emballage, nanocapteurs...)
- Loisir et sport (amélioration des équipements...)
- Défense nationale (nanorobots, exosquelettes...)

2.3- Quelles nouvelles données en (éco)toxicologie ?

La question de la connaissance de l'impact des nanomatériaux sur la santé et les écosystèmes est essentielle à considérer si on veut que le développement très prometteur des nanotechnologies n'entraîne pas de risque environnemental supplémentaire. Dans le premier rapport du CCP de 2006, la question de la toxicité des nanoparticules avait été posée en se basant sur les connaissances acquises sur l'impact des particules atmosphériques fines et ultrafines de l'atmosphère en particulier les particules Diesel. Depuis la communauté des toxicologues s'est fortement mobilisée pour mieux comprendre les interactions qui peuvent exister entre les nanoparticules et le vivant (Kettler et al. 2014).

Si les études épidémiologiques manquent encore sur l'exposition professionnelle ou environnementale, de très nombreuses études expérimentales ont été publiées, en particulier sur les nanoparticules les plus utilisées : NP de TiO₂, de ZnO, d'Ag, de silice colloïdale, de CeO, de carbone... : expositions d'animaux de laboratoire, essentiellement des rats et des souris, cultures cellulaires dont des cellules humaines provenant des différents organes considérés comme étant des cibles potentielles et macromolécules telles que des protéines et des acides nucléiques. Le nombre de publications a augmenté de manière exponentielle ces dernières années, passant de quelques unités à des centaines.

Cependant, pour beaucoup de NM les informations sont partielles voire manquantes sur le devenir dans l'environnement (photodégradation, stabilité en solution aqueuse, transport entre compartiments, biodégradation) qu'il soit aquatique, terrestre ou aérien. Chez l'homme les informations de toxicité chronique et d'exposition sont rarement établies. La faible production de données d'écotoxicologie et d'évaluation du risque environnemental conduit à concentrer les discussions sur les seuls bénéfices. La prise de considération insuffisante des risques dans les décisions, notamment pour les écosystèmes, joue probablement un rôle dans le rejet des NM par le public et la défiance envers les scientifiques et les industriels (voir la partie 2.5 relative à la controverse sur les nanotechnologies).

2.3.1 - Peut-on comparer les particules ultrafines atmosphériques et leur risque pour la santé avec les nanoparticules ?

Les nanoparticules de forme sphérique se rapprochent, par leurs dimensions, des particules atmosphériques ultrafines, en particulier celles issues des processus de combustion telles que les particules rejetées par les moteurs Diesel dont on connaît actuellement bien les effets néfastes sur la santé et qui ont été classés cancérigènes certains par le CIRC (Groupe 1) en 2012. De même, les nanotubes se rapprochent, par leur diamètre et leur longueur, des dimensions des fibres d'amiante même si la composition chimique de ces produits manufacturés est très différente.

En ce qui concerne les particules atmosphériques ultrafines (PUF) de taille nanométrique, les résultats d'études épidémiologiques récentes mettent en relation les quantités de PUF dans l'atmosphère et l'augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiorespiratoires. Les études épidémiologiques et toxicologiques menées ces dernières années ont montré que les particules atmosphériques fines et ultrafines, après inhalation, peuvent avoir des effets systémiques sur des organes, tel le cœur, le foie, le cerveau, le placenta qui ne sont pas des cibles directes. Ces données conduisent donc à se poser la question de l'impact sanitaire des nanoparticules manufacturées. Leur composition est très différente mais les propriétés à l'échelle nano peuvent se rapprocher de celle des PUF.

Les interrogations sur les dangers potentiels des nanoparticules sont liées aux études expérimentales comparant les effets biologiques et toxicologiques de diverses particules manufacturées fines et ultrafines, en particulier des nanoparticules de carbone, de silice, de TiO₂, de ZnO, etc. Il est important de comprendre les mécanismes mis en jeu et de déterminer

si ces particules sont capables ou non de franchir les barrières biologiques, en particulier la barrière respiratoire, pour être ensuite disséminées dans l'organisme (Warheit 2018).

La toxicité des nanoparticules est liée à l'augmentation de la surface spécifique qui favorise les interactions avec les molécules biologiques, comme il a été vu plus haut. L'augmentation de la réactivité de surface est donc un critère essentiel à prendre en compte pour l'évaluation du danger des nanoparticules. Par ailleurs, pour une masse constante d'un ensemble de particules, plus la taille des particules diminue, plus leur nombre augmente, de sorte que la question de la quantification de l'exposition, en masse, en nombre, voire en surface de particules, se pose de manière cruciale. D'autres facteurs importants à prendre en compte sont la solubilité des particules et leur capacité à former des agglomérats.

2.3.2- Définir des catégories pour optimiser l'évaluation des effets toxiques ?

L'analyse croisée pour définir la toxicité de nouveaux agents dans une même famille chimique (hétérocyclique, sels métalliques solubles...) est souvent proposée pour limiter le nombre d'essais toxicologiques *in vitro* mais surtout *in vivo*. Cependant, il est généralement mis en évidence le particularisme de chaque NM contrairement aux produits chimiques. En effet, les effets (éco)toxiques dépendent, pour chacun des paramètres physico-chimiques (solubilité, potentiel zêta, agrégation / agglomération, taille, forme...), de leur évolution au long du cycle de vie (évolution du degré d'oxydation, dissolution et précipitation sous une forme minéralogique différente de l'initiale, homo et hétéroagrégation, adsorption...). Cette complexité associée à une littérature abondante mais hétérogène explique pour partie l'absence d'un consensus de la communauté scientifique pour réduire le nombre de cas en constituant des catégories de NM. Ce regroupement en différentes catégories soutenu par certains chercheurs, mais surtout par les industriels, avait pour objectif de raccourcir le délai requis pour une évaluation des risques (éco)toxicologiques (Mech et al. 2019).

2.3.3- Voies d'exposition aux nanoparticules et effets sanitaires potentiels.

Il existe certaines caractéristiques communes aux NP inductrices d'effets toxiques. Par exemple, l'inhalation de NP peut induire un stress oxydant lequel peut engendrer un effet génotoxique et une inflammation, persistante ou réversible. Ces effets sont bien caractérisés pour les organes cibles (poumons et système cardiovasculaire) mais, plus récemment, il a été établi que les NP inhalées peuvent affecter aussi le système nerveux central et les fonctions de reproduction en rapport avec le passage des barrières biologiques.

Quel que soit le type d'exposition, il existe encore très peu d'informations et de possibilités de faire une évaluation réaliste de cette exposition pour l'homme, sauf pour l'exposition professionnelle. Les évaluations d'exposition professionnelle, principalement par inhalation, indiquent que des concentrations très faibles de particules ultra-fines sont détectées dans les lieux de travail. Ces faibles concentrations doivent cependant être considérées avec attention, car même si la masse est faible, étant donné la taille nanométrique des particules, elles représentent une très grande quantité en nombre de particules.

Les connaissances actuelles sur la translocation aussi bien que l'accumulation et la persistance dans des organes, ainsi que les mécanismes fondamentaux de transport, reposent sur des expériences réalisées avec des nanoparticules modèles chez l'animal de laboratoire. Ces nanoparticules ont généralement été marquées avec des traceurs radioactifs ou fluorescents afin de pouvoir les suivre dans l'organisme, détecter leur site d'accumulation potentiel et leur vitesse d'excrétion. Des essais d'évaluation de changements qualitatifs de la biocinétique des nanoparticules dans des organismes malades ou à des périodes spécifiques d'exposition au cours de la vie (foetus, petite enfance, vieillesse) ont été également tentés en utilisant des animaux modèles représentatifs de ces diverses situations. Ainsi l'exposition aux nanoparticules peut-elle se produire par quatre voies principales : la voie respiratoire, la voie cutanée, la voie orale et la voie transplacentaire.

A) Exposition par la voie respiratoire.

L'appareil respiratoire est la voie d'entrée des particules inhalées, qui se déposent en fonction de leur granulométrie à des niveaux différents des voies respiratoires (Geiser and Kreyling 2010). Il est classiquement admis que les particules les plus fines, de diamètre égal ou inférieur à 1 μm , peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires. C'est à ce niveau que se font les échanges gazeux, et la proximité entre l'épithélium alvéolaire et l'endothélium des capillaires sanguins laisse supposer que des transferts de nanoparticules pourraient s'y produire et conduire à une exposition systémique aux nanoparticules inhalées.

Cependant les nanoparticules de taille inférieure à 20 nm sont essentiellement déposées dans le nasopharynx. On estime que 90 % des particules de 1 nm sont déposées dans le nasopharynx et les 10 % restants dans l'arbre trachéobronchique. Dans la région bronchique, le dépôt peut être hétérogène et des « points chauds » de dépôt ont été mis en évidence au niveau des bifurcations bronchiques, en particulier pour les particules de plus de 100 nm. Les nanoparticules inhalées sous forme d'agrégats ou d'agglomérats, et dont la taille peut atteindre 1 μm et plus, vont se retrouver au niveau des alvéoles.

Les nanoparticules inhalées peuvent être éliminées par des mécanismes de clairance : la clairance mucociliaire, quand les nanoparticules se déposent dans les voies aériennes, et la clairance macrophagique, quand elles s'accumulent au niveau des alvéoles. Cette élimination va dépendre de divers facteurs, notamment de la taille, du nombre, de la solubilité et de la composition chimique des nanoparticules, ainsi que du site précis de dépôt et de l'état de l'appareil respiratoire. La rétention pulmonaire des nanoparticules sera d'autant plus importante que les patients seront atteints d'une pathologie obstructive, telle que l'asthme ou la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Les nanoparticules solubles sont dissoutes dans la couche de mucus produite par les cellules de l'épithélium bronchique et qui couvre les voies aériennes. Elles sont ensuite éliminées par le transport mucociliaire, un tapis roulant de mucus qui remonte en permanence des voies respiratoires inférieures ou progresse depuis les orifices des fosses nasales, de manière convergente, vers le nasopharynx, grâce aux battements des cils des cellules ciliées de l'épithélium. Les nanoparticules, peu ou pas solubles, peuvent être également piégées dans le tapis de mucus sur lequel elles se déposent et, grâce au transport mucociliaire, être ensuite expectorées ou avalées. La clairance mucociliaire est très efficace ; elle est rapide dans les bronches, mais ralentit au niveau des bronchioles.

Cependant, si les nanoparticules ne sont pas correctement éliminées, en particulier en cas de surcharge ou de pathologie du transport mucociliaire (dyskinésie ciliaire), elles peuvent pénétrer la couche de mucus et s'accumuler dans les cellules épithéliales. Cette rétention de particules dans les poumons peut entraîner une réaction inflammatoire et être à l'origine de pathologies pulmonaires, asthme, bronchite chronique voire cancers.

Les nanoparticules, qui atteignent les alvéoles, sont phagocytées par les macrophages alvéolaires en fonction de leur taille. Ceux-ci, chargés de particules, quittent le niveau alvéolaire et migrent dans l'interstitium alvéolaire vers les ganglions lymphatiques, lieux de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires, et vers la circulation sanguine. Une fraction estimée à 10-20 % des particules insolubles n'est jamais éliminée du poumon humain dans des conditions physiologiques, en raison de la cinétique très lente de la clairance alvéolaire des particules, qui conduit chez l'homme à des temps très longs de rétention. Cette fraction pourrait conduire à la fibrose dans le cas d'expositions intenses.

Il n'existe pas actuellement de preuve incontestable de pathologies respiratoires induites chez l'homme par l'inhalation de nanoparticules manufacturées. Les données actuelles ont été obtenues dans le cadre de recherches chez l'animal ou d'études effectuées sur des cultures cellulaires. Elles montrent que certains types de nanoparticules provoquent une inflammation et du stress oxydant, ce qui peut conduire à des pathologies respiratoires en particulier chez les personnes vulnérables pour ce type de pathologies, quelle qu'en soit la cause. Quoiqu'il en soit, compte tenu des dangers encourus, l'exposition chronique aux nanoparticules est un facteur de risque à prendre en compte quel que soit le contexte.

Dans les alvéoles, la distance entre l'air et le sang est très réduite (environ 1 μm), ce qui rend les alvéoles susceptibles d'être une voie d'entrée favorable vers la circulation générale. Le passage de la barrière alvéolo-capillaire a été clairement démontré récemment chez le rat pour des nanoparticules telles que les NP de TiO_2 . Ces NP sont ensuite disséminées dans l'organisme et s'accumulent dans certains organes où elles sont persistantes. Elles peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique et placentaire. La transposition des phénomènes biologiques de l'animal à l'homme est toujours d'interprétation délicate, cependant, par précaution, ces observations doivent conduire à préconiser la protection des personnels qui travaillent dans les usines de fabrication et les ateliers de manipulations de ces nanoparticules, en particulier les femmes enceintes.

B) Exposition par la voie cutanée.

La peau représente plus de 10 % de la masse corporelle et joue un rôle essentiel de barrière vis-à-vis de l'environnement externe, avec une fonction de protection et de maintien de l'homéostasie. Elle est constituée de trois régions principales : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. La question de l'exposition de l'épiderme aux nanoparticules s'est posée de façon cruciale ces dernières années, car les industriels de la cosmétologie ont incorporé des nanoparticules d'oxyde de titane et d'oxyde de zinc dans les crèmes solaires « écran total ». Cela conférait à ces protections solaires une plus grande efficacité grâce aux propriétés d'absorption du rayonnement UV par les nanoparticules, lesquelles étaient en revanche transparentes au rayonnement visible. Les crèmes devenaient, du même coup, transparentes et donc beaucoup plus esthétiques que celles contenant des microparticules blanches opaques !

Les études réalisées sur des peaux reconstituées en laboratoire concluent qu'il n'y a pas de passage vers le derme, en peau saine. La pénétration des nanoparticules est possible dans le *stratum corneum* de l'épiderme et dans les follicules pileux ou les glandes sudoripares. Les nanoparticules restent en surface de l'épiderme ou sont présentes dans le *stratum corneum*, la couche à la surface de la peau, mais n'arrivent pas à pénétrer ou à traverser les couches vivantes de l'épiderme, même si elles peuvent s'accumuler et persister dans les follicules pileux. Cependant, ce constat est à moduler selon l'intégrité de la barrière cutanée ou la présence de maladies de la peau. La dermatite allergique de contact, l'eczéma atopique et le psoriasis mais aussi les flexions mécaniques, l'usage de détergents irritants et de produits chimiques peuvent augmenter l'absorption au travers de lésions cutanées.

C) Exposition par la voie orale

Depuis 2006, les nanotechnologies se sont développées fortement dans le secteur alimentaire où elles rentrent essentiellement dans des techniques d'encapsulation de nutriments ou de vitamines, ainsi que dans des produits pour en renforcer la saveur et le goût (Jampilek et al. 2019; McClements and Xiao 2017). Les capsules sont généralement à base de liposomes et sont donc constituées de molécules biologiques qui, *a priori*, ne posent pas de problème pour la santé. Cependant, les emballages alimentaires peuvent contenir des nano-argiles et des nanofilms d'argent pour empêcher la détérioration et l'oxydation des aliments. On peut donc se poser la question de la stabilité de ces films et de leur éventuel transfert dans les aliments. Par ailleurs, les nanoparticules de silice sont largement utilisées comme fluidifiant dans le sel, le sucre, la farine et le chocolat en poudre.

La question de l'utilisation massive du dioxyde de titane dont une fraction se trouve sous forme nano s'est posée de façon aigüe au cours des dernières années. En effet, cet additif E 171 est très largement utilisé comme colorant blanc dans de nombreux produits agro-alimentaires largement distribués, en particulier les bonbons, sucreries et gâteaux à destination des enfants. Des publications récentes montrent que la fraction nanométrique de cet additif est susceptible de pénétrer la barrière intestinale et qu'elle y induit une réponse inflammatoire chez le rat (Bettini et al. 2017; Dorier et al. 2017; Radziwill-Bienkowska et al. 2018). Cela signifie que ces NP ont passé la barrière intestinale et on les retrouve au niveau du foie et de la rate. Le mécanisme le plus probable est celui de l'absorption par les cellules M des plaques de Peyer (agrégats lymphoïdes de l'intestin grêle). Les nanoparticules sont absorbées de façon différente selon leur charge et leur liposolubilité. Le CPP se félicite de l'interdiction du colorant E171 (Anses 2019), considérant que le colorant E171 n'a pas de qualité nutritive propre, voire induit une certaine forme d'appétence pour les aliments sucrés aux effets délétères sur la santé et paraît susceptible de produire des réponses inflammatoires, il était raisonnable d'invoquer le principe de précaution pour ses utilisations alimentaires, notamment pour les produits à destination des enfants.

D) Exposition par voie trans-placentaire

L'exposition aux NP pendant la grossesse n'a été prise en compte que très récemment (Hougaard et al, 2015). Le passage de la barrière placentaire est étudié chez des rongeurs exposés pendant la gestation par voie pulmonaire, digestive ou IV/IP. Le modèle du placenta

humain *ex vivo* sous perfusion est également utilisé pour déterminer et quantifier le passage des NP.

Par exemple, après exposition aérienne de souris à de faibles concentrations de nanotubes de carbone à paroi unique (SWCNT) marqués par fluorescence, on a pu identifier ces NP dans les placentas et les membranes fœtales, indiquant leur capacité à diffuser (Campagnolo et al., 2013). Le stade de la grossesse au moment de l'exposition est important comme pour tout composé chimique, et illustré par exemple pour les nanoparticules d'or administrées par voie intraveineuse (Yang et al, 2012). Suite à une exposition par voie inhalée de souris aux NP-Ag à concentration faible, correspondant à une exposition professionnelle, ces NP sont retrouvées au niveau du placenta et du fœtus, présence qui peut être reliée à la libération de médiateurs inflammatoires par le placenta (Campagnolo et al, 2017). Il convient de prendre des précautions chez les femmes qui sont potentiellement exposée aux NP-Ag voire à d'autres NP pendant leur grossesse. En effet, cela revêt une importance particulière pour l'issue de la grossesse car l'exposition aux stades très précoces (lorsque l'état de grossesse n'est pas toujours connu) semble être la plus dangereuse.

2.3.4 Ecotoxicologie

Pour beaucoup de NM, les informations sont partielles voire manquantes sur leur devenir dans l'environnement (photodégradation, stabilité en solution aqueuse, transport entre compartiments, biodégradation) qu'il soit aquatique, terrestre ou aérien. La faible production de données d'écotoxicologie ne permet manifestement pas l'exercice d'évaluation du risque environnemental préalablement aux décisions.

Dans le milieu aquatique les NM subissent des transformations (agglomération, agrégation, dissolution, sulfuration) en fonction de leurs propriétés physico-chimiques et des propriétés de l'environnement (pH, température, concentration de matière organique, force ionique, salinité, dureté de l'eau, présence d'ions bivalents).

Les milieux aquatiques peuvent contenir des quantités importantes de particules naturelles, (organiques, colloïdes, minéraux). Cette myriade de produits naturels, dont une grande partie sont à l'échelle nanométrique, est susceptible de modifier la surface des NM. La formation d'une corona et sa modification au cours du temps représentent des paramètres peu documentés, alors que ces modifications ont certainement un impact sur la biodisponibilité. Il en résulte une incertitude dans l'analyse de l'exposition qui peut aller jusqu'à une sous-estimation du danger car la fraction biodisponible dans des essais de laboratoire où le milieu est simplifié est probablement plus faible que dans le milieu naturel.

D'autre part, à cause de la sédimentation des particules, les concentrations moyennes de NM dans les sédiments sont souvent de plusieurs ordres de grandeur supérieurs à celles de la colonne d'eau, d'où une exposition différentielle selon les milieux de vie fréquentés par les organismes dans l'environnement au cours des divers stades de leur cycle de vie. Cette complexité du milieu est généralement mal prise en compte dans les essais de laboratoire utilisés pour l'évaluation des risques ainsi que dans les modèles de transfert dans l'environnement et d'exposition selon les milieux. Pour limiter les incertitudes et évaluer la

toxicité des NM, les écotoxicologues émettent les mêmes recommandations que les toxicologues :

1. caractériser les matrices environnementales et biologiques ;
2. étudier la transformation des NM dans l'environnement et les conséquences pour la biodisponibilité et la toxicité ;
3. rechercher des méthodes alternatives d'évaluation de l'exposition ;
4. mettre au point des essais biologiques de toxicité chronique plus réalistes avec de plus faibles doses et des durées plus longues ;
5. déterminer l'absorption, la distribution interne et l'épuration des NM ;
6. réaliser des observations de terrain afin de valider les modèles d'exposition et de biodisponibilité (écoépidémiologie) ;
7. mettre au point des biomarqueurs d'exposition et d'effet des nanoparticules dans l'environnement prenant en compte leur biodisponibilité.

2.3.5- Doit-on initier une approche coût-bénéfice ?

L'approche coût/bénéfice est rarement abordée pour les nanomatériaux. Il est fait mention des bénéfiques produits sans les évaluer à l'aune des risques potentiels. Le risque est trop souvent limité à la santé humaine et l'impact sur l'environnement et les écosystèmes est sous-évalué. Par exemple du fait de ses propriétés biocides, le nano-argent (135 – 420 tonnes/an en Europe) représente l'un des nanomatériaux les plus utilisés, lequel est retrouvé dans de nombreux produits finaux (dispositifs médicaux, textiles, purification de l'eau, emballage alimentaire...). L'utilisation de NP-Ag dans les stations de traitement de l'eau et son relargage, en particulier suite au lavage des fibres textiles traitées, ont alerté sur sa présence excessive dans les eaux usées avec un impact des boues d'épandage sur le microbiote des sols cultivés, et en conséquence sur la production agricole. Le bénéfice du nanoargent dans les textiles est à comparer aux risques bactéricides dans l'environnement. Un exemple similaire peut être évoqué avec les NP-TiO₂ dont l'intérêt comme additif alimentaire (E171) a été ré-évalué. La saga de l'additif E171 a débuté en 2010 avec un potentiel effet promoteur de tumeurs établi chez le rat dès 2018, ce qui a abouti à son interdiction d'utilisation comme additif alimentaire (arrêté du JO du 17 avril 2019) sur le fondement du principe de précaution.

2.4 - Evolutions de la controverse sur les nanotechnologies et relations sciences/société

Concernant les sciences humaines et sociales, le rapport rédigé par le CPP en mai 2006, intitulé « Nanotechnologies, Nanoparticules : Quels dangers, quels risques ? » (CPP, 2006) contient un chapitre dédié à ce champ. On note à la même période la mise en place d'une commission interdisciplinaire (CID) du CNRS, entre 2004 et 2008, intitulée « Impacts Sociaux des Nanotechnologies » et la publication en 2006 d'un rapport au titre éponyme (CID 43, 2006).

Ce que soulignent les rapports cités ci-dessus et leurs recommandations

La section « Aspects Sociétaux » du rapport du CPP (2006 : 42-44) revient sur les promesses portées par les nanos et le sentiment de ne pas avoir d'autres choix que celui d'entrer dans cette dynamique de recherche et d'innovation tant les enjeux en termes économiques et de souveraineté nationale sont importants. Cependant, le CPP constate un **retard dans l'ouverture aux dimensions éthiques** (et non pas seulement scientifiques) **et à la société dans son ensemble** (et non pas aux seuls experts). Cette ouverture permettrait d'intégrer l'utilité sociale des nanotechnologies dans l'évaluation des nouveaux risques systémiques qui leur sont associés. Or, l'exemple du pôle d'innovation grenoblois en matière de nanos laisse penser que la transformation d'ampleur du système d'enseignement et de recherche ne serait pas propice à une diffusion transparente des connaissances, ni à la mise en débat et à la participation du public.

Le CPP insiste sur cette **divergence croissante entre la dynamique scientifique et technique à l'œuvre concernant les nanos, et sa faible prise en charge comme question sociale ou problème public**, alors même que des contre-expertises citoyennes permettraient d'intégrer des nouveaux enjeux.

Les recommandations du CPP pourraient concerner, d'une part la mise en place d'un observatoire social des nanos impliquant les populations et favorisant les débats et les retours d'expérience aux échelles locales, nationales et internationales, d'autre part le renforcement des comités d'éthique et des réseaux de recherche ciblant les enjeux sociaux des nanos et les partenariats avec la société civile, y compris pour évaluer les risques associés aux innovations.

Le rapport de la CID 43 du CNRS insiste également sur l'importance de partenariats pour l'extension des recherches sur les nanos, sur l'évaluation régulière des risques et de leur maîtrise. Ce rapport s'inscrit dans une réflexion plus large, au sein du CNRS, sur les enjeux éthiques des nanos (Comets, 2006). Les auteurs rappellent que les recherches ciblent moins les impacts sociaux des nanos que leurs enjeux sociaux et leur inscription sociétale. Celle-ci se heurterait, d'une part aux incertitudes relatives aux nanos, d'autre part à des questions relatives à l'encadrement des choix de recherches (ce qu'il faut ou non explorer) et leurs conséquences en termes de potentielle dépendance au sentier (poids de l'habitude) ou de verrou technologique. Les sciences sociales contribuent à éclairer ces axes et montrent que les mécanismes de régulation des recherches et des technologies nanos doivent être approfondies, quitte à interroger à nouveau frais le principe de précaution. L'analyse des controverses permet ici de mieux comprendre l'émergence des critiques des innovations, qu'il s'agisse d'alertes ou de critiques plus radicales. De même la compréhension des modalités de l'engagement du public dans le débat scientifique et public devrait être intégrée aux analyses des dynamiques de recherches sur les nanos, et cela pourrait conduire à élargir le spectre des valeurs, des attentes et des craintes sociales envisagées.

Le maître mot de ce rapport est la régulation, par et pour la société. La CID 43 aborde largement les thèmes de la convergence et des transformations des dynamiques de recherche, en termes épistémologiques (articulation entre disciplines, relations science et société), institutionnels (organisation de la recherche) et professionnels (pratiques individuelles et réflexivité des chercheurs). Les auteurs évoquent par ailleurs le débat sur le transhumanisme,

la reconfiguration des relations aux vivants, aux hybrides entre nature et société, et au travail de catégorisation à réaliser en conséquence.

Quels éléments contribuent à expliquer le contenu de ces rapports ?

Ces rapports expriment chacun à leur manière un décalage, dans la recherche en général mais peut-être davantage en France, entre la rupture scientifique et technologique que représentent les nanos, avec toutes les promesses qui leur sont associées, et la nécessité de penser les évolutions identifiées pour ne pas qu'elles s'imposent aux sociétés. Cela explique l'accent mis sur une compréhension renouvelée du rapport entre science et société, tant en ce qui concerne une orientation citoyenne de la science (participation du public, analyse des controverses) qu'au niveau des applications et des risques soulevés par les nanos en matière de santé et environnement.

Il faut souligner que ces rapports sont rédigés au milieu des années 2000, c'est-à-dire au moment où foisonnent à la fois les espoirs associés aux nanos et les controverses à leur sujet. Ces rapports préfigurent, premièrement la volonté de renforcement des liens entre les développements scientifiques et techniques et la société, à travers la mise en place d'un débat public, en Ile de France en 2007 puis celui porté par la CNDP en 2009 suite à la saisine conjointe de la plupart des ministères, secondement la production d'outils de définitions et de régulations, au niveau national et européen, qui apparaîtront également autour de l'année 2010.

Quelles limites et évolutions peut-on envisager ?

La principale évolution est le fait que **les promesses d'innovation n'ont pas été tenues**, conduisant à une controverse progressivement dénuée d'une base objective : « Un fossé s'est creusé entre les énoncés collectifs en circulation dans les arènes publiques et les principes de réalité des recherches menées au sein des laboratoires » (Chateauraynaud et Debaz, 2017 : 150). Autrement dit, **l'enjeu social des nanos est minimisé** – ce sont maintenant d'autres innovations qui font débat, comme la biologie de synthèse ou l'intelligence artificielle (ib. ou voir Bary M. et Maffre-Baugé A. (2013) ainsi que Coulon C. 2013).

Des programmes ont suivi, dans les détails, des débats publics souvent perturbés (avec les actions emblématiques du collectif « Pièces et main d'œuvre » *s'opposant à un débat sur les nanos*, signifiant *l'acceptation de fait* des nanos). D'autres se sont attelés à évaluer les formes de régulations et de définitions des nanos et à les analyser, notamment au niveau national et européen (e.g. S. Lacour, 2013, 2015).

Cela a permis d'objectiver les dynamiques des débats, controverses et régulations – mais le constat semble être à nouveau celui d'une période moins intense d'interrogations. Cependant, le suivi d'une controverse sociotechnique, comme celle sur les nanos, impose de maintenir une veille pour être en mesure d'observer, à tout instant, les rebondissements potentiels de cet enjeu de société.

Enfin, outre les controverses et la régulation, et à défaut d'applications effectives, c'est davantage sur l'imaginaire associé aux nanotechnologies que les travaux les plus récents se sont portés, dont les « techno-utopies » (Maestrutti, 2011), et sur les débats relatifs au

transhumanisme, c'est-à-dire ici le recours aux nanos pour l'amélioration des capacités humaines, ou sur les politiques de recherche (Louvel et Hubert, 2016).

3-Conclusions et recommandations

Au total, les NM bénéficient d'une chimie très inventive et prolifique, non seulement dans les laboratoires académiques mais aussi industriels qui entraîne leur présence accrue dans notre environnement. La métrologie reste pour l'instant peu efficiente avec comme conséquence une toxicologie en manque de données d'exposition externe et interne, et une incertitude sur la qualification des dangers et la quantification des risques. Puisque le décalage entre innovation chimique et caractérisation des dangers et des risques s'accroît, une véritable réflexion sur des essais *in vitro* plus proches de la physiologie (organoïdes, organes on chip ...) et *in vivo* (zebrafish ...) devrait aboutir à un accord pour identifier les mécanismes d'action. De plus, les doses d'exposition des modèles doivent être réalistes et proches de celles retrouvées dans l'environnement. Enfin la toxicité est à analyser sur la base d'une exposition chronique et non sur celle d'une réponse en toxicité aiguë.

Puisque des effets sur la reproduction animale et le développement fœtal ont été rapportés, l'utilisation de tests trans-générationnels peut être décidée. Par exemple, suite à l'interdiction de l'additif alimentaire E171 (Anses 2019), l'EFSA en accord avec l'ANSES a lancé un appel à données demandant aux parties intéressées de déterminer la toxicité pour la reproduction étendue sur une génération (EOGRT). L'étude envisagée comprendra: la cohorte 1 (extension par accouplement d'animaux F1 à la génération F2), la cohorte 2 (pour la neurotoxicité développementale) et la cohorte 3 (pour l'immunotoxicité développementale). De plus des animaux supplémentaires seront inclus pour déterminer les variations d'hormones sexuelles liées à l'exposition au NP-TiO₂. Le rapport final de l'étude EOGRT devrait être disponible d'ici la fin juillet 2020.

Bien que les recherches sur les risques sanitaires des nanoparticules se soient énormément développées ces dernières années, beaucoup reste à faire pour bien comprendre leurs effets biologiques et évaluer les dangers pour la santé dans le cadre d'une approche « one health » (Lombi et al. 2019). La plupart des données existantes, obtenues expérimentalement chez l'animal et sur des cellules en culture, ne sont pas extrapolables directement à l'homme. Cependant, elles ont permis d'avancer considérablement dans la compréhension des interactions entre les nanoparticules et les organismes vivants. Les découvertes sur les capacités d'interaction des nanoparticules avec les fluides biologiques – mucus, surfactant et protéines du sérum – permettent de mieux comprendre leurs propriétés de passage des barrières biologiques – alvéolocapillaire, intestinale mais également hémato-encéphalique et placentaire. Il apparaît déjà que les propriétés de surface des nanoparticules jouent un rôle essentiel dans ces passages. Un autre facteur important, qui aura sûrement une valeur décisive dans les calculs d'analyse de risque pour la santé, est celui de l'accumulation de nanoparticules dans des organes cibles et de leur biopersistance, même si ce passage et cette accumulation sont très faibles.

On sait, depuis les crises sanitaires associées à la silice dans les mines de charbon et à l'amiante, que cette accumulation peut sur le long terme être à l'origine de pathologies aussi graves que la fibrose pulmonaire et les cancers du poumon et de la plèvre. Cet état de fait est certainement à prendre en compte de façon prioritaire dans la mesure où l'exposition aux nanoparticules, même si elle est faible, est quotidienne pour les travailleurs impliqués dans les industries et pour de nombreux consommateurs.

Dans un souci de maîtrise des risques, la prise en compte des groupes les plus exposés et les plus vulnérables, outre les travailleurs d'usines productrices de NM, doit être effective : femmes enceintes, enfants et personnes âgées.

Enfin, en raison de la complexité du domaine, les efforts de recherche doivent intégrer une approche interdisciplinaire qui soit fondée sur les besoins actuels et émergents en suivant les développements technologiques et de production.

Recommandation en 2020 (sur la base du périmètre d'analyse retenu en 2006 qui exclut les médicaments et cosmétiques)

Evaluation des risques et décision :

- Evaluer systématiquement, avant toute décision, les risques liés aux différents usages des nanoparticules à l'aide de méthodes adaptées, donc différentes des outils standards de l'évaluation des risques chimiques ;
- appliquer rigoureusement le principe de précaution, notamment lorsque le bénéfice pour la société est faible ou non avéré alors que le risque n'est pas suffisamment évalué ;
- associer toute autorisation à un obligation de surveillance des personnes exposées et des écosystèmes et à un retour d'expérience.

Recherche :

- Définir et valider des méthodes de métrologie pour mesurer l'exposition environnementale dans les différents milieux et les matrices alimentaires afin de mieux caractériser l'exposition humaine ;
- caractériser et suivre la transformation des nanomatériaux dans l'environnement et les matrices biologiques ;
- étudier le cycle de vie des NM et leur relargage issu des produits de consommation ;
- évaluer les effets toxiques sur les écosystèmes suite à une exposition directe ou indirecte en s'attachant à développer des modèles réalistes d'exposition et des essais de laboratoire prenant en compte la biodisponibilité des nanoparticules dans les différents milieux ;
- développer des essais de toxicologie plus réalistes, mieux adaptés au haut débit et orientés vers les effets chroniques dans un souci d'application de la règle des 3R et de la réduction de l'expérimentation animale ;

- soutenir les études épidémiologiques en cours et en développer de nouvelles, y compris de nature écoépidémiologique, pour mieux comprendre l'impact des effets sanitaires d'exposition multiples aux nanomatériaux : effets des mélanges de NM et voies d'exposition multiples pour un même NM.

Formation et information des travailleurs et des consommateurs :

- Rendre nécessaire la traçabilité des NP et NM en milieu de travail à l'aide d'un pictogramme pour une meilleure information des personnels manipulant des NP et NM ;
- développer la formation des personnels de santé et de sécurité aux risques des NP et NM, en particulier en matière de protection des expositions ;
- former les travailleurs fabriquant ou manipulant des NP et NM au risque ;
- proposer un étiquetage général des produits de consommation contenant des NM ;
- faire évoluer Rnano vers plus de transparence et une plus large ouverture vers les chercheurs et experts ;

Société et controverses :

- associer les parties prenantes et les citoyens concernés dans l'évaluation des axes de recherche à prioriser, et dans la démarche vers une analyse du rapport coût-bénéfice ;
- approfondir la question des débats publics et la possibilité de prendre en charge les revendications et contre-expertises citoyennes le plus tôt possible, avant même l'organisation des débats ;
- assurer un travail de veille (y compris bibliométrique) sur les controverses autour des nanos et favoriser le « concernement » des citoyens sur les questions relatives à ces dernières et à leur développement, notamment pour identifier d'éventuels effets inattendus non seulement pour la santé ou l'environnement mais aussi en termes de justice sociale, d'effets sur l'économie, voire sur les pratiques quotidiennes ;
- S'appuyer sur les pôles de recherche structurés existants, dont celui de Grenoble ou d'Île-de-France, comme un levier pour atteindre les objectifs précédents, en lien avec les veilles citoyennes existantes (eg. VeilleNanos).

Bibliographie :

Al Nahyan, M. T., Y. E. Hawas and M. Raza (2019). "An exploratory study of relationships between stakeholders' risk perceptions and their roles and experience in construction industry." *International Journal of Construction Management*: 1-16.

Bary M. et Maffre-Baugé A., « L'information du consommateur de nanoproducts en matière de sécurité corporelle et d'environnement : état des lieux et perspectives », in Stéphanie Lacour (dir.), *Des nanotechnologies aux technologies émergentes. La régulation en perspectives*, Bruxelles : Larcier, 2013).

Bettini, S., E. Boutet-Robinet, C. Cartier, C. Comera, E. Gaultier, J. Dupuy, N. Naud, S. Tache, P. Gryan, S. Reguer, N. Thieriet, M. Refregiers, D. Thiaudiere, J. P. Cravedi, M. Carriere, J. N. Audinot, F. H. Pierre, L. Guzylack-Piriou and E. Houdeau (2017). "Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon." *Sci Rep* 7: 40373.

Campagnolo, L., M. Massimiani, L. Vecchione, D. Piccirilli, N. Toschi, A. Magrini, E. Bonanno, M. Scimeca, L. Castagnozzi, G. Buonanno, L. Stabile, F. Cubadda, F. Aureli, P. H. B. Fokkens, W. G. Kreyling, F. R. Cassee and A. Pietroiusti (2017). "Silver nanoparticles inhaled during pregnancy reach and affect the placenta and the foetus." *Nanotoxicology* 11(5): 687-698.

Capon, A., J. Gillespie, M. Rolfe and W. Smith (2015). "Perceptions of risk from nanotechnologies and trust in stakeholders: a cross sectional study of public, academic, government and business attitudes." *BMC Public Health* 15: 424.

Chateauraynaud, Fr. et J. Debaz, 2011, *Processus d'alerte et dispositifs d'expertise dans les dossiers sanitaires en environnementaux – Rapport Final*. Observatoire informatisé de veille sociologique, 145p.

Chateauraynaud, fr. et J. Debaz, 2017, *Aux bords de l'irréversible. Sociologie pragmatique des transformations*. Edit. Petra

CID 43, 2006, *Impacts Sociaux des nanotechnologies. Rapport de conjoncture*, Edit. CNRS, 22p.
Comets, 2006, *Enjeux éthiques des nanosciences et nanotechnologies*, Edit. Comets, 25p., en ligne : <http://www.cnrs.fr/fr/presentation/ethique/comets/index.htm>, consulté le 16/10/2019

Coulon C., « L'appréhension des risques nanotechnologiques par le droit de la responsabilité civile, le poids de l'ignorance », », in Stéphanie Lacour (dir.), *Des nanotechnologies aux technologies émergentes. La régulation en perspectives*, Bruxelles : Larcier, 2013).

CPP, 2006, *Nanotechnologies, Nanoparticules : quels dangers, quels risques ?* Edit. MEDD, 64p.

Dorier, M., D. Beal, C. Marie-Desvergne, M. Dubosson, F. Barreau, E. Houdeau, N. Herlin-Boime and M. Carriere (2017). "Continuous in vitro exposure of intestinal epithelial cells to E171 food additive causes oxidative stress, inducing oxidation of DNA bases but no endoplasmic reticulum stress." *Nanotoxicology* 11(6): 751-761.

Georgakilas, V., J. N. Tiwari, K. C. Kemp, J. A. Perman, A. B. Bourlinos, K. S. Kim and R. Zboril (2016). "Noncovalent Functionalization of Graphene and Graphene Oxide for Energy Materials, Biosensing, Catalytic, and Biomedical Applications." *Chemical Reviews* 116(9): 5464-5519.

Iavicoli, I., L. Fontana, V. Leso and A. Bergamaschi (2013). "The effects of nanomaterials as endocrine disruptors." *Int J Mol Sci* 14(8): 16732-16801.

Jampilek, J., J. Kos and K. Kralova (2019). "Potential of Nanomaterial Applications in Dietary Supplements and Foods for Special Medical Purposes." *Nanomaterials (Basel)* 9(2).

Kettler, K., K. Veltman, D. van de Meent, A. van Wezel and A. J. Hendriks (2014). "Cellular uptake of nanoparticles as determined by particle properties, experimental conditions, and cell type." *Environ Toxicol Chem* 33(3): 481-492.

Labib, S., A. Williams, C. L. Yauk, J. K. Nikota, H. Wallin, U. Vogel and S. Halappanavar (2016). "Nano-risk Science: application of toxicogenomics in an adverse outcome pathway framework for risk assessment of multi-walled carbon nanotubes." *Part Fibre Toxicol* 13: 15.

Lacour, S., 2015, *Nanotechnologies...et maintenant ? Cahiers Droit, Sciences & Technologies*, 5 : 251-265.

Lacours, S. (dir.), 2013, *Des nanotechnologies aux technologies émergentes. La régulation en perspectives*, Edit. Larcier.

Laux, P., J. Tentschert, C. Riebeling, A. Braeuning, O. Creutzenberg, A. Epp, V. Fessard, K. H. Haas, A. Haase, K. Hund-Rinke, N. Jakubowski, P. Kearns, A. Lampen, H. Rauscher, R. Schoonjans, A. Stormer, A. Thielmann, U. Muhle and A. Luch (2018). "Nanomaterials: certain aspects of application, risk assessment and risk communication." *Arch Toxicol* 92(1): 121-141.

Lombi, E., E. Donner, M. Dusinska and F. Wickson (2019). "A One Health approach to managing the applications and implications of nanotechnologies in agriculture." *Nature Nanotechnology* 14(6): 523-531.

Louvel, S. et M. Hubert, 2016, *L'usage des exemples étrangers dans les politiques de financement de la recherche. Les nanosciences et nanotechnologies en France. Revue française de sociologie*, 57 (3) : 473-501

Maestrutti, M., 2011, *Imaginaires des nanotechnologies. Mythes et fictions de l'infiniment petit*. Edit. Vuibert.

Mech, A., K. Rasmussen, P. Jantunen, L. Aicher, M. Alessandrelli, U. Bernauer, E. A. J. Bleeker, J. Bouillard, P. Di Prospero Fanghella, R. Draisci, M. Dusinska, G. Encheva, G. Flament, A. Haase, Y. Handzhiyski, F. Herzberg, J. Huwyler, N. R. Jacobsen, V. Jeliakova, N. Jeliakova, P. Nymark, R. Grafstrom, A. G. Oomen, M. L. Polci, C. Riebeling, J. Sandstrom, B. Shivachev, S. Stateva, S. Tanasescu, R. Tsekovska, H. Wallin, M. F. Wilks, S. Zellmer and M. D. Apostolova (2019). "Insights into possibilities for grouping and read-across for nanomaterials in EU chemicals legislation." *Nanotoxicology* 13(1): 119-141.

Radziwill-Bienkowska, J. M., P. Talbot, J. B. J. Kamphuis, V. Robert, C. Cartier, I. Fourquaux, E. Lentzen, J. N. Audinot, F. Jamme, M. Refregiers, J. K. Bardowski, P. Langella, M. Kowalczyk, E. Houdeau, M. Thomas and M. Mercier-Bonin (2018). "Toxicity of Food-Grade TiO₂ to Commensal Intestinal and Transient Food-Borne Bacteria: New Insights Using Nano-SIMS and Synchrotron UV Fluorescence Imaging." *Front Microbiol* 9: 794.

Riediker, M., D. Zink, W. Kreyling, G. Oberdorster, A. Elder, U. Graham, I. Lynch, A. Duschl, G. Ichihara, S. Ichihara, T. Kobayashi, N. Hisanaga, M. Umezawa, T. J. Cheng, R. Handy, M. Gulumian, S. Tinkle and F. Cassee (2019). "Particle toxicology and health - where are we?" *Part Fibre Toxicol* 16(1): 19.

Selck, H., R. D. Handy, T. F. Fernandes, S. J. Klaine and E. J. Petersen (2016). "Nanomaterials in the aquatic environment: A European Union–United States perspective on the status of ecotoxicity testing, research priorities, and challenges ahead." *Environmental Toxicology and Chemistry* 35(5): 1055-1067.

Sohal, I. S., K. S. O'Fallon, P. Gaines, P. Demokritou and D. Bello (2018). "Ingested engineered nanomaterials: state of science in nanotoxicity testing and future research needs." *Part Fibre Toxicol* 15(1): 29.

Talbot, P., J. M. Radziwill-Bienkowska, J. B. J. Kamphuis, K. Steenkeste, S. Bettini, V. Robert, M. L. Noordine, C. Mayeur, E. Gaultier, P. Langella, C. Robbe-Masselot, E. Houdeau, M. Thomas and M. Mercier-Bonin (2018). "Food-grade TiO₂ is trapped by intestinal mucus in vitro but does not impair mucin O-glycosylation and short-chain fatty acid synthesis in vivo: implications for gut barrier protection." *J Nanobiotechnology* 16(1): 53.

Warheit, D. B. (2018). "Hazard and risk assessment strategies for nanoparticle exposures: how far have we come in the past 10 years?" *F1000Res* 7: 376.

Wu, T. and M. Tang (2018). "Review of the effects of manufactured nanoparticles on mammalian target organs." *Journal of Applied Toxicology* 38(1): 25-40.

Annexes :

Annexe 1 : Analyse du document de 2006

1- Les chapitres

1.1- CHAPITRE 1. LES NANOTECHNOLOGIES ET NANOPARTICULES : DE QUOI PARLE-T-ON ?

1.1.1- Propriétés physiques et physico-chimiques des nanoparticules

Le texte est centré sur les nanoparticules présentes dans les aérosols et leur réactivité.

Comparatif :

- peu de données sur les nanotubes de carbone issus d'une chimie prolifique qui étaient produits en 2006 ;
- faible ouverture sur la complexité des nano-objets et matériaux nanostructurés (voir annexes 2 et 3) ;
- peu de données sur l'émission de NP à partir de nano-objets manufacturés qui interviennent : (i) au moment de l'élaboration des nano-objets, (ii) en cours d'utilisation ou en cours d'usure des nano-objets, (iii) en cours de recyclage éventuel des nano-objets ;
- peu de discussion sur le fait qu'une nanoparticule adsorbe des molécules présentes dans son environnement (milieu biologique in vivo ou in vitro) et acquière ainsi de nouvelles propriétés en particulier de toxico-cinétique et d'interaction avec les membranes cellulaires ;
- peu de discussion sur la solubilité comme par exemple les NP d'argent avec un effet biologique similaire à celui induit par les sels d'argent ;
- peu d'anticipation sur l'importance du greffage (existant par exemple à l'époque en cosmétologie) qui modifie la réactivité des NP ainsi que leur distribution dans l'organisme ;
- pas de prise en compte du rôle de transporteur potentiel de molécules chimiques, déjà abordé avec les particules ultrafines (par exemple diesel) et mentionné dans le chapitre 2 ; les effets biologiques de la corona qui se forme dans un milieu biologique ou dans l'eau avec adsorption de protéines et lipides ne sont pas mentionnés (en particulier la corona peut modifier le passage des barrières biologiques) ;
- absence d'anticipation d'une orientation de certains chimistes vers une conception « nanosafe by design ».

Facteurs explicatifs :

- a- A l'époque, la littérature concernait très majoritairement l'effet des particules ultrafines (diesel, amiante...) sur la santé. En conséquence la voie d'exposition très souvent étudiée était la voie pulmonaire. Cette prééminence de la littérature en rapport avec les dangers et risques des particules ultrafines orientait vers les aérosols. Néanmoins, la voie cutanée était étudiée en rapport avec les entreprises

de cosmétologie. Cependant la littérature correspondait à des études issues de l'industrie de cosmétologie et plus rarement de projets de recherche académique.

- b- La composition du CPP regroupait des spécialistes de la pollution atmosphérique (diesel et particules radioactives). Ces collègues ont donc naturellement privilégié les NP intentionnelles et non intentionnelles en relation avec l'exposition par voie aérienne. La question des agrégats/agglomérats était peu évoquée en toxicologie.
- c- Les auditions sont parfois susceptibles de renforcer les déséquilibres car chaque expert a tendance à inviter des collègues de sa spécialité. Une ouverture vers d'autres compétences aurait alimenté la discussion sur les NTC, le greffage, l'effet « cheval de Troie » comme vecteur-transporteur. Cependant, la notion de corona protéique n'a été proposée qu'en 2007 et n'était pas débattue à l'époque. Depuis 2017, et issue du développement de la nanomédecine, la corona biomoléculaire formée *in vivo* est proposée avec des applications en biocompatibilité, toxicité, ciblage, détection de pathologie...

1.1.2- Production et utilisation

Les domaines d'usage, conditionnement, circulation dans l'environnement, gestion des déchets sont renseignés.

Comparatif :

- a- absence de discussion sur les interactions avec les matrices environnementales ;
- b- prise en compte du processus agrégation/agglomération mais non de la réaction inverse ;
- c- absence de données sur les NP présentes dans les aliments et les emballages ;
- d- sous-estimation des nombreuses sources d'exposition, la voie pulmonaire ayant été privilégiée ;
- e- difficulté d'estimation des populations exposées. Une réponse est obtenue avec par exemple la cohorte EpiNano et ses limites. Les mesures de l'exposition sont imparfaites même aujourd'hui, en rapport avec une métrologie qui n'est pas assez développée.

Facteurs explicatifs :

- a- Peu de connaissances en 2006 sur la présence des NP dans les aliments et les emballages et peu de communication de la part de l'ANIA.
- b- La discussion sur les effets délétères du nano-Ag dans les écosystèmes en raison de sa fonction bactéricide s'est développée récemment.
- c- La source d'exposition étudiée était principalement la voie aérienne en rapport avec la séquence amiante-diesel.

1.2- CHAPITRE 2. QUELS DANGERS, QUELS RISQUES ?

1.2.1- Aspects toxicologiques et sanitaires

- a- Modèles *in vitro*. Pas de discussion sur les limites de ces modèles et les doses d'exposition très souvent élevées qui provoquent une toxicité sévère limitant

l'analyse des mécanismes d'action. Obstacles technologiques mal caractérisés. Les modèles complexes 3D ne sont pas mentionnés alors qu'ils étaient déjà utilisés en cosmétologie.

- b- Modèle *in vivo* et *ex vivo*. Discussion limitée en particulier sur le passage des barrières. Des méthodologies et des essais inadapés pour étudier les modes d'action des NM n'ont pas été discutés.
- c- Approche chez l'homme, centrée sur l'exposition pulmonaire. Manquent les voies d'exposition cutanée, digestive et le passage des barrières alvéolo-capillaire pulmonaire, placentaire et hémato-encéphalique.

Facteurs explicatifs :

- a- Modèles cellulaires complexes non répandus en 2006 et limités à la recherche fondamentale académique.
- b- Orientation vers la question des aérosols sans ouverture vers toutes les voies d'exposition, et avec peu de discussion sur la pertinence et les limites des modèles *in vitro* et *in vivo*. Les passages des barrières étaient peu documentés en 2006 et par exemple le passage de la barrière digestive (buccale, stomacale, entérique) était peu discuté, mais cependant mentionné dans le rapport AFSSET (juin 2006).

1.2.2- Approches écotoxicologiques

- a- La contamination des écosystèmes n'est pas à exclure : pas de discussion sur les modifications et passages eau-sédiments.
- b- Seulement deux études sont mentionnées pour l'écotoxicologie.

Facteurs explicatifs :

- a- Peu de littérature en 2006 sur l'écotoxicologie.
- b- Les articles sur les effets toxiques étudiés sur des modèles poissons, mollusques, daphnies sont peu nombreux et le volume des publications augmente dès 2006.

1.3- CHAPITRE 3. QUE FAIRE ?

1.3.1- Aspects réglementaires et institutionnels

Commentaire :

La réglementation a évolué et la définition (2011 mais non révisée depuis) des NP est toujours en attente de publication. RNano devrait évoluer

1.3.2- La gestion des risques

Commentaire :

Les propositions couvrent les différents champs d'application et certaines ont été suivies d'effet en particulier sur la traçabilité et la maîtrise de l'exposition professionnelle. Les valeurs limites d'exposition concernent seulement la voie aérienne.

1.3.3- Aspects sociétaux

Commentaire :

Le manque d'espace pour un débat national est relevé dans le rapport avec en perspective les incertitudes sur le comportement à terme des nanoparticules dans l'environnement, leur écotoxicité et leur toxicité chez l'homme. La divergence entre technique et éthique, génératrice de tensions sociales, est pointée avec la proposition d'associer les citoyens « ordinaires » dans l'expertise et les processus de décision. Déficit toujours d'actualité en France.

2- Les recommandations

2.1 RECENSER LES NANOPARTICULES ISSUES DES NANOTECHNOLOGIES ET LES FILIERES DE PRODUCTION

2.1.1- Normaliser la nomenclature des nanoparticules pour les identifier formellement sans ambiguïté

Les faits :

Discussion sur l'origine naturelle et anthropique à réglementer ensemble ou séparément pour faire évoluer le programme Reach. La définition européenne intègre les 2 origines. La réglementation sur les particules ultrafines est différente selon l'origine non intentionnelle ou intentionnelle. Les particules ultrafines manufacturées sont traitées en pollution atmosphérique avec un effet sur la santé de la population générale et exposée dans le cadre du poste de travail. La pollution des eaux et des sols est traitée par les écotoxicologues.

A l'époque : absence de définition publiée par l'UE.

Commentaire :

La question d'une définition est majeure avec l'illustration de la difficulté actuelle d'aboutir à un texte commun. La Commission européenne donne en 2011 comme définition: "un matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé contenant des particules libres, sous forme d'agrégats ou sous forme d'agglomérats, dont au moins 50 % des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm". Cette définition devait être révisée en 2014 et se trouve actuellement toujours en discussion.

En outre les définitions sont hétérogènes si l'on s'intéresse aux nanomatériaux (NM) et nanoparticules (NP) retrouvés dans les cosmétiques, les aliments, les biocides, les dispositifs médicaux. Il est peu fait mention des enrobages qui généralement diminuent la toxicité des NP.

L'ISO définit un nanomatériau comme "un matériau comportant toute dimension externe à l'échelle nanométrique ou une structure interne ou en surface à l'échelle nanométrique" (l'échelle nanométrique est définie comme un spectre de dimensions d'environ 1 nm à 100 nm) ; elle a adopté le terme NOAA pour englober l'ensemble des "Nano-Objects, their Agglomerates and Aggregates greater than 100 nm"

Les produits chimiques sous forme NP relève désormais du règlement européen CE n° 1272/2018, dit CLP (Classification, Labelling, Packaging) qui porte sur la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et mélanges chimiques.

Le CLP s'applique aux composés chimiques depuis décembre 2010 et aux mélanges à partir de juin 2015. L'Agence européenne des produits chimiques (ECHA), initialement créée pour Reach, met en œuvre le règlement CLP.

Un classement de NM comme "substances dangereuses" aurait pour conséquence la mise en place de mesures de protection et l'arrêt de l'utilisation de certaines applications grand public. Par exemple l'ANSES propose que "les nanotubes de carbone devraient, en toute première priorité, faire l'objet d'une demande de classement comme substance dangereuse dans le cadre du règlement CLP". D'autres NM tels que l'argent, le dioxyde de titane, le dioxyde de silice, l'oxyde de zinc, l'oxyde de cérium, l'oxyde d'aluminium, l'or... sont eux aussi suffisamment documentés pour envisager une classification.

Les Plans Nationaux Santé Environnement 2 et 3 (2009-2019) prennent en compte les dangers des NM et ont joué un rôle dans la mise en place de Rnano, dans les discussions sur l'étiquetage et dans le développement des mesures environnementales à travers plusieurs actions.

Le Plan Santé au Travail (PST) 3 (2016-2020) dans son action 1.13 déclare « soutenir les adaptations du système général harmonisé de classification et d'étiquetage des Nations unies (SGH) et du règlement CE n° 1272/2008 dit CLP (Classification, Labelling, Packaging) pour intégrer la spécificité des nanomatériaux ».

Les Etats membres de l'UE ont validé la dernière proposition de la Commission européenne visant à adapter les annexes de Reach afin que puissent être explicitement pris en compte les nanomatériaux (réunion du comité Reach du 26 avril 2018).

Impact :

Sociétal, sur la réflexion à l'époque et en particulier lors des réunions du Grenelle de l'environnement.

Pas d'impact sur la définition; ce blocage a été contourné en Europe avec l'utilisation de la réglementation CLP et Reach. Par exemple la dangerosité du TiO₂ est évaluée sous toutes les formes (NP ou non) dans le cadre de Reach. Le classement du TiO₂ comme potentiellement carcinogène, et la demande d'une nouvelle évaluation par l'ANSES du E171, a abouti à la rédaction par le Ministre de l'économie et des finances d'un arrêté pour rendre effective la suspension du dioxyde de titane comme additif alimentaire en 2019.

2.1.2- Assurer la transparence de la production et des usages

Les faits :

Aucune transparence.

Commentaire :

Ce point mentionné par le CPP dès 2006 a été relevé par des acteurs du Grenelle de l'environnement (engagement n° 159), traduit à l'article 42 de la Loi Grenelle I du 3 août 2009, puis à l'article 185 de la Loi Grenelle II du 12 juillet 2010 (créant notamment les articles L. 523-1 à 5 dans le code de l'environnement). La déclaration obligatoire de la présence de nanoparticules dans les produits grand public est effective depuis 2013 (décret en Conseil

d'Etat du 17 février 2012, puis arrêté du 6 août 2012) pour des "substances à l'état nanoparticulaire" fabriquées, importées ou mises sur le marché en France. La déclaration annuelle des "substances à l'état nanoparticulaire" alimente le registre RNano. L'ANSES est en charge de la gestion de cette base de données.

Impact : création de RNano et mise en place sur cette initiative française de systèmes similaires dans d'autres pays européens (Danemark, Belgique, Suède). La France coordonne un groupe de travail au niveau des Nations-Unies afin d'apporter les solutions les plus adaptées à l'identification des dangers des nanomatériaux au sein du Système Général Harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques. La recherche sur la santé et la sécurité au travail en présence de nanomatériaux est une des thématiques prioritaires de l'INRS renforcée par l'ouverture du Pôle Nano (2014). Evolution vers une transparence actuellement retardée par l'absence de définition des NM.

2.2- PRODUIRE DE NOUVELLES CONNAISSANCES

- Identifier les populations concernées et développer la métrologie pour en mesurer les expositions

Commentaire : Le développement des outils métrologiques est une condition première pour analyser l'exposition des populations (générale et des travailleurs de la production au recyclage)

Impact : Toutes les études de 2006 à aujourd'hui pointent un manque de métrologie adaptée.

- Mieux connaître les dangers et les risques

Commentaire : L'analyse des mécanismes de toxicité a progressé et des valeurs limites d'expositions sont calculées, voire revues, pour certaines NP. L'écotoxicologie s'est développée mais insuffisamment.

Impact : Recommandations similaires à celles proposées par d'autres rapports ou instances.

- Stimuler et coordonner les recherches sur les dangers et les risques

Commentaire : les propositions sont à destination de la France mais aussi de l'Europe avec l'idée de création auprès de la Commission européenne d'une unité spécialisée pour coordonner/superviser les recherches sur les nanoparticules dans les pays membres.

Impact : positif sur les politiques de santé publique et de recherche en France avec par exemple (i) l'INERIS qui mène des travaux de recherche sur les risques accidentels liés aux nanomatériaux, leur surveillance et leur évaluation dans l'environnement et sur leur cycle de vie ainsi que sur leur toxicité à l'aide de modèles in vitro et in vivo en particulier dans le cadre du réseau de laboratoires ANTIOPEs (financement post Grenelle du Ministère en charge de l'écologie) ; (ii) l'ANSES qui a publié différentes revues bibliographiques et répondu à des saisines sur l'évaluation des risques liés à l'exposition aux oxydes de Ti et aux dérivés Ag et qui a soutenu des projets de recherche sur les NP dans le cadre des AAP ; (iii) le projet EpiNano (partenariat entre l'InVS et la DGT) qui a pour objectif de surveiller et détecter précocement l'apparition d'éventuels effets délétères sur la santé des travailleurs exposés aux nanomatériaux en s'intéressant aux nanotubes de carbone, TiO₂, SiO₂ et noir de carbone (Mech et al.) ; (iv) l'ANR qui a soutenu des projets de recherche sur les NP dans le cadre des AAP ciblés santé et environnement SEST, CES et CESA.

2.3- ADOPTER DES MESURES DE PRECAUTION

- Protéger les travailleurs, la population générale et les écosystèmes

Commentaire : le Ministère de la Transition Écologique et Solidaire a élaboré un guide présentant les meilleures techniques à envisager pour la mise en œuvre des substances à l'état nanoparticulaire. Ce référentiel, élaboré par des inspecteurs de l'environnement avec l'appui de l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), s'adresse principalement aux inspecteurs et aux exploitants des Installations Classées pour la Protection de l'environnement (ICPE) qui fabriquent ou utilisent des substances à l'état nanoparticulaire. Il décrit les techniques qui peuvent être mises en œuvre dans ces installations et sert de support aux échanges entre les inspecteurs et les exploitants sur la thématique des nanomatériaux.

Impact : positif sur les politiques de santé publique

- Elaborer un dispositif national réglementaire en cohérence avec les recommandations de la Commission européenne.

Les faits : aucune réglementation.

Impact : faible car la réglementation se construit au niveau européen.

2.4- PRENDRE EN COMPTE LES ASPECTS SOCIETAUX

Commentaire : l'interrogation de l'utilité sociale des nanotechnologies, et la nécessité de leur production pour la société, n'ont pas été soutenues. Le développement de démarches « participatives » n'a pas réellement été mis en place. Les organismes de recherche, s'ils ont produit un document sur l'éthique, se sont peu impliqués sur les implications sociales et éthiques des nanotechnologies.

Impact : faible.

Conclusion :

Une analyse difficile à mener en 2006 car la définition des NP était absente, la métrologie était balbutiante, les systèmes expérimentaux d'analyse des effets toxiques peu discutés et pour certains peu informatifs, l'exposition *via* la voie digestive peu renseignée, le passage des barrières biologiques peu documentée et l'écotoxicité débutante. Cependant le CPP a analysé en détail la toxicité par inhalation, a proposé un recensement qui a abouti au registre RNano, a proposé des voies de recherche partagées par d'autres groupes d'experts, mais s'est aussi interrogé sur les approches en termes de précaution. Une analyse fouillée des verrous technologique, institutionnel et économique aurait renforcé la partie des recommandations : le manque d'anticipation sur le volet aliments et nanoparticules, et sur les questions à résoudre en écotoxicologie, s'explique, d'une part par le manque de connaissances en 2006 sur ces questions, d'autre part, et partiellement, par la composition du CPP et les travaux des laboratoires de recherche, principalement orientés sur les effets par inhalation sur la santé (travaux sur les particules ultrafines environnementales, dont le diesel et l'amiante).

Annexe 2 : Production des nanomatériaux

Dans notre approche des méthodes de fabrication (ou de production, ou d'obtention) on distinguera :

- **les nano-objets** : nanoparticules (**particule** : un minuscule fragment de matière possédant des contours physiques bien définis), nanofibres, nanofeuillets ;

- **les matériaux nanostructurés** :

- agrégats et agglomérats de nano-objets ;
- matériaux nano-chargés ou nano-renforcés (nanocomposites) qui sont formés par incorporation de nano-objets dans une matrice (organique ou minérale). La présence de ces nano-objets se traduit par l'apparition de nouvelles fonctions ou des modifications des propriétés physiques, chimiques, thermiques ou mécaniques ;
- les matériaux nanostructurés en surface par un revêtement bien défini d'une ou de plusieurs couches de nanoparticules. Ce revêtement confère, à la surface cette fois, des fonctionnalités ou des propriétés nouvelles ;
- les matériaux nanostructurés en volume, caractérisés par une structure nanométrique intrinsèque accompagnant des propriétés particulières, comme par exemple la porosité.

En première approximation on peut considérer que la matière première (ou la base) de la production des nanomatériaux sont les nano-objets qui pourront être utilisés tels quels ou servir à la fabrication de matériaux nanostructurés.

Les procédés, ou les technologies qui permettent la fabrication de nanomatériaux sont classés en général en deux catégories, une approche dite ascendante (bottom-up) et l'autre dite descendante (top-down) :

l'approche ascendante, du plus petit au plus grand, est généralement dictée par les résultats de la recherche. Elle consiste à construire des structures de plus grande taille, à partir d'assemblages d'unités fondamentales (atomes, molécules, agrégats), réalisées de façon précise et contrôlée. Il en résulte des matériaux fonctionnels dont les propriétés sont parfaitement maîtrisées. Cette technique met en œuvre, essentiellement, des procédés physiques et chimiques ;

l'approche descendante, du plus grand au plus petit, est un apport de la microélectronique qui a œuvré longtemps pour pouvoir intégrer le maximum de composants électroniques (les transistors et les filtres par exemple) sur une surface déterminée. Elle opère à partir de systèmes ou structures macroscopiques actuels qui sont miniaturisés à l'aide de technologies industrielles optimisées jusqu'à ce qu'ils atteignent des dimensions nanométriques. En plus de divers procédés physiques cette approche peut mettre en œuvre des procédés mécaniques, comme le broyage.

Ces deux approches permettent toutes deux d'obtenir des nanomatériaux de diverses tailles nanométriques, mais l'approche ascendante peut traiter davantage de catégories de matières, réaliser des formes différentes et assurer un meilleur contrôle nanométrique.

Par contre, l'approche descendante, est mieux adaptée aux contraintes industrielles car elle donne accès à des quantités de produits plus importantes. Néanmoins il est plus difficile ici de contrôler l'état nanométrique.

Les usages nécessitant des nanomatériaux dont la « pureté nanométrique » est plus ou moins exigée, ce sera la nature même des applications qui orientera vers l'une ou l'autre de ces approches.

Il existe également des nanomatériaux produits par l'Homme de façon non intentionnelle, appelés parfois **particules ultrafines**, issus de certains procédés thermiques et mécaniques tels que les fumées de soudage ou de projection thermique, les émissions de moteurs à combustion, etc.

Enfin, des particules ultra-fines naturelles sont présentes dans notre environnement.

1- Fabrication des nano-objets. Catégorie des procédés

Les procédés actuels permettant la fabrication de nano-objets sont classés en trois grandes catégories en fonction de la méthode physique, chimique et mécanique retenue. Nous ajouterons à celles-ci une quatrième voie émergente : la méthode biologique.

1-1 Procédés par voie physique (essentiellement approche ascendante, bottom-up) :

Certains procédés physiques consistent à chauffer à très haute température un matériau de telle sorte que les atomes s'évaporent puis, à les refroidir pour geler la croissance des grains et faire que les atomes s'agglomèrent en particules. Ce processus est réalisé souvent à partir d'une phase vapeur, provenant d'un matériau en fusion, refroidie ensuite par collision avec un gaz neutre, puis rapidement recueillie sur une paroi froide.

D'autres méthodes sont basées sur la pulvérisation d'un matériau cible, par exemple à l'aide d'un plasma (pulvérisation cathodique), ou d'un faisceau laser intense (ablation laser). Une dernière méthode consiste à utiliser les faisceaux énergétiques pour introduire l'espèce à précipiter dans un matériau.

- Evaporation/condensation ; refroidissement par un gaz inerte de la phase vapeur d'un solide : le matériau se dépose sur une paroi froide ; (sous pression partielle inerte ou réactive) pour Fe, Ni, Co, Cu, Al, Pd, Pt, oxydes). Le type de chauffage sera choisi en fonction de la tension de vapeur du solide, c'est-à-dire de sa capacité à s'évaporer plus ou moins facilement. Cette capacité est elle-même fonction de la force de la liaison chimique et de l'état de surface du matériau. [chauffage radiatif (1200°C), inductif (2000°C) - ces techniques de laboratoire permettent de préparer 50 à 100g/h de matière-, chauffage par bombardement électronique (3000°C), par plasma inductif et/ou couplé avec un arc électrique (3000°C à 14 000°C) ; les méthodes industrielles résultant de ces approches, produisent plusieurs dizaines de tonnes de nanopoudres par an.]

Les nanopoudres sont des systèmes pulvérulents de pouvoir polluant très élevé, en raison de la possibilité de former des aérosols, lorsque production et manutention sont ouvertes à l'atmosphère. Ces nanopoudres sont fortement pyrophoriques à l'air et peuvent provoquer des explosions et des incendies.

- Ablation laser, arrachage de matière d'un matériau placé dans une enceinte ultra-vide par un faisceau laser pulsé de très forte puissance ;

- Erosion laser, action d'une irradiation laser d'intensité modérée sur une surface métallique dans un liquide ;
- Décharge électrique, dans des liquides diélectriques entre 2 électrodes, érosion des électrodes et formation de nanoparticules de diverses tailles ;
- En utilisant la puissance d'un arc électrique, il est possible d'obtenir de nouvelles formes de carbone : les fullerènes réalisés à partir de 60 atomes associant 12 pentagones en forme de « ballon de football » et les nanotubes résultant d'une courbure des plans de graphite. Ces structures se prêtent bien à un nombre très élevé de réactions permettant leur fonctionnalisation conduisant à des propriétés originales physiques (mécanique, conduction électrique) et chimiques.
- Flammes de combustion, les combustions s'accompagnent de la formation de particules que l'on récupère dans les vapeurs et les fumées ; la synthèse de nanoparticules peut être obtenue par oxydation dans des flammes à très haute température ou plasma thermique à partir de précurseurs gazeux ou liquides amenés sous forme d'aérosol. La durée de réaction est très courte et permet l'obtention de particules pures avec un débit et un rendement intéressants. **Ce procédé permet notamment la production de plusieurs tonnes par an de dioxyde de titane, silice ou noir de carbone.**
- Pyrolyse laser, Interaction en jets croisés entre un faisceau laser infrarouge CO₂ et un flux de réactifs dans un réacteur sous atmosphère contrôlée Les taux de production sont compris entre 30 et 100 g/h pour les nanopoudres à base de Si, en laboratoire, et peuvent atteindre 1 kg/h sur pilote de production pour des nanoparticules de SiC ; (Si, SiC, SiCN, SiCO, Si₃N₄, TiC, TiO₂, fullerènes, suies carbonées, etc.).
- Combustion microonde (sur des poudres de taille millimétrique) ; les microondes sont utilisées, d'une part, pour permettre un chauffage plus rapide du milieu par transfert de l'énergie microonde en énergie thermique dans les milieux polaires et, d'autre part, pour permettre un chauffage à cœur et donc à une meilleure homogénéité en température du milieu réactionnel. Ce meilleur contrôle du procédé de synthèse permet d'accéder à des particules nanométriques (Ni,Ag).
- Irradiation ionique ou électronique, pour produire des nanopores dans un matériau de dimensions macroscopiques ou pour produire une nanostucture intégrée dans une matrice.

On peut citer :

- le dépôt d'énergie par des ions lourds rapides d'accélérateurs, tels que le Grand Accélérateur national d'Ions lourds (GANIL) qui agit de façon très localisée permettant ainsi de préparer des membranes polymères nanoporeuses. A partir de ces membranes on peut préparer des nanofils dans les pores ;

- le contrôle par irradiation de la mobilité ionique qui permet d'obtenir des nanoagrégats métalliques insérés dans des matrices vitreuses.

Ces deux méthodes produisent :

*soit des nanostructures « creuses » (nanopores dans un matériau de dimensions macroscopiques),

*soit des nanostructures immobilisées dans une matrice, ne présentent donc aucun des risques associés à la dispersion dans l'atmosphère de nanoparticules.

L'irradiation ionique est largement utilisée dans l'industrie des semi-conducteurs pour introduire des dopants dans les matériaux, une méthode connue sous le nom d'implantation ionique.

- Recuit à basse température de phases amorphes « massives » :

Par refroidissement rapide d'un composé à l'état liquide ou surfondu on obtient une phase amorphe. Des nanostructures peuvent être obtenues à partir de ces amorphes par traitement thermique de recristallisation. Un composite de nanocristaux dans une phase amorphe est obtenu quand on travaille à des températures basses et pendant une courte durée. Seules quelques petites entreprises fournissent ce type de matériaux destinés à l'industrie du sport, à la défense, et en plus grande quantité pour l'électrotechnique.

Les nanocomposés ainsi obtenus sont sous forme massive, de ruban, à l'état de paillette ou de poudre millimétrique. Les effets sur l'environnement et la santé sont donc assez réduits.

- Dépôts physiques en phase vapeur (des dépôts de TiN, CrN, AlN notamment) : Le procédé PVD (Physical Vapor Deposition), technique sous vide appliquée aux revêtements de surface, peut également permettre la réalisation de nanostructures, plus particulièrement l'élaboration de matériaux nanostructurés en surface. Ce terme de PVD regroupe en fait plusieurs techniques de dépôts physiques en phase vapeur comme la pulvérisation cathodique magnétron, l'évaporation cathodique par arc, ou même le dépôt ionique à des températures élevées, entre 300 et 550°C.

Dans tous les cas cette technologie va utiliser l'évaporation ou la pulvérisation d'une cible métallique solide pour réaliser des couches minces d'épaisseur nanométrique. Elle constitue une alternative écologiquement acceptable aux procédés de dépôts électrolytiques qui sont reconnus comme une source importante de pollution.

- Décomposition catalytique :

Les méthodes catalytiques visent à décomposer un flux gazeux contenant un hydrocarbure (principalement CH₄, C₂H₂, C₂H₄ et C₆H₆, généralement en mélange avec H₂) ou du CO sur de petites particules d'un métal de transition. De nombreux paramètres, dont la température et la durée du traitement, la composition et le débit du mélange gazeux, la nature et la taille des particules catalytiques, jouent sur la nature des espèces carbonées qui sont produites. Il peut s'agir de carbone amorphe, de particules de carbone reliées ou non aux particules de métal ou de carbure, de fibres de carbone, ou encore de divers types de formes tubulaires parmi lesquelles des nanotubes de carbone.

- Procédé lithographique, à l'aide d'une pointe à balayage, on peut dessiner des nanostructures sur une surface : nanolithographie optique, électronique, ionique.

- Avec le microscope à effet tunnel (STM), on peut transférer des atomes de la pointe sur la surface pour réaliser sur celle-ci des objets nanométriques. Il est aussi possible de fonctionnaliser les pointes pour changer l'interaction avec le milieu et réaliser des fils nanométriques pouvant s'interconnecter avec d'autres objets nanométriques déposés sur la surface.

1-2 Procédés par voie chimique (essentiellement approche ascendante, bottom

up) :

De façon générale, la synthèse par voie chimique peut s'opérer en phase solide, liquide ou gazeuse; les synthèses en phase liquide ou solide demandent des quantités importantes de réactifs et de produits tandis qu'en phase gazeuse, la production de nanopoudres est faible et dispersée dans un grand volume de gaz. Il est donc difficile, dans ce cas d'appliquer ce procédé à des productions industrielles.

- Réactions en phase vapeur regroupées sous le terme de CVD (Chemical Vapor Deposition) ; molécules de précurseurs adsorbées à la surface d'un substrat maintenu à température adaptée. Les molécules adsorbées sont soit décomposées thermiquement, soit elles réagissent avec d'autres gaz ou vapeur pour former un film solide sur le substrat (nanotubes de carbone, diamant, carbures, nitrures, oxydes, alliages métalliques, etc). Ce procédé a été développé par la Sté Arkema pour préparer des nanotubes de carbone à partir d'éthylène ou d'éthanol comme précurseurs et, comme catalyseur, de l'alumine recouverte de particules de fer d'une dizaine de nm sur lesquelles poussent les NTC.
- Réactions en milieu liquide : précipitation, co-précipitation chimique, hydrolyse, etc., (la plupart des métaux et oxydes) ;
- Réactions en milieu solide, (la plupart des métaux et oxydes) ; de nombreux procédés de synthèse mettent en œuvre des réactions à l'état solide, par exemple la préparation d'oxydes mixtes à partir des poudres nanométriques d'oxydes purs, ou encore, par des réactions sur des sites spécifiques, comme Fe_2O_3 au sein d'une matrice polymérique. Mais tous ces procédés conduisent seulement à de petites quantités de produits et ne sont donc pas susceptibles de conduire à des développements industriels.
- Fluides supercritiques (essentiellement CO_2 supercritique, 31°C, 73 bar). Dans l'élaboration de particules le fluide supercritique peut jouer divers rôles : solvant, antisolvant, plastifiant, nébuliseur, phase d'émulsion, etc. Il existe un très grand nombre de techniques dérivées de ces propriétés :
 - avec réaction chimique ; les procédés utilisant les fluides supercritiques (CO_2 ou eau avec réaction chimique) permettent d'ajuster de façon continue les propriétés physico-chimiques du milieu réactionnel sur une grande échelle par ajustement des paramètres pression et température sur de petites échelles. La maîtrise des propriétés physico-chimiques du milieu permet alors de contrôler la réaction chimique et ainsi l'élaboration du matériau. Ces procédés permettent la synthèse de matériaux inorganiques finement divisés, comme les métaux, les oxydes et les nitrures. Néanmoins, leur faible productivité les cantonne actuellement aux activités de développement.
 - sans réaction chimique (matériaux destinés, par exemple, à vectoriser des principes actifs) ; à titre d'exemple on peut citer le procédé RESS (Rapide Expansion d'une Solution Supercritique) qui consiste à dissoudre le vecteur dans le fluide à détendre cette solution à travers une buse de pulvérisation dont la chambre peut être maintenue sous différentes conditions de pression. La formation de la phase solide repose sur des différences de solubilité en fonction de la pression.Les applications industrielles actuelles sont en phase de développement pour les produits pharmaceutiques, les biopolymères ou les cosmétiques. Elles sont particulièrement intéressantes dans un souci de « technologie propre », alternative écologique aux solvants organiques.

- Techniques sol-gel (dépôt chimique en solution) formation d'oxydes métalliques en solution colloïdale fondées sur des réactions de polymérisation minérale (réaction d'hydrolyse puis de polymérisation). Le procédé sol-gel consiste en l'élaboration d'une suspension stable (sol) à partir de précurseurs chimiques en solution : silice, alkoxydes de métal et de type Pechini (procédé qui utilise l'aptitude de certains acides α -hydroxycarboxyliques, dont l'acide citrique, à former des chélates avec les ions métalliques). Ces « sols » se transforment en un réseau solide tridimensionnel expansé au travers du milieu liquide. Le système est alors dans l'état de « gel ». Ces gels sont ensuite transformés en matière sèche amorphe par évacuation des solvants : les particules ont typiquement des dimensions comprises entre 1 et 100 nm. Les techniques sol-gel permettent de contrôler les tailles et l'homogénéité de la distribution des particules. Elles sont utilisées dans de nombreux domaines : optique, magnétique, électronique, supraconducteurs à haute température, catalyseurs ainsi que l'obtention de céramiques minérales, matériaux en verre, matériaux amorphes et nanostructurés, oxydes multicomposés, fibres ou composites fibreux. Elles comportent quelques inconvénients : prix élevé des précurseurs, faibles rendements, et lorsqu'il s'agit de n'utiliser que des produits de très haute pureté, elles nécessitent des étapes de purification complexes.
- Synthèse organique ; les grandes potentialités de la synthèse organique permettent parfois de préparer des nanomatériaux à partir de précurseurs organiques. C'est le cas de dérivés du graphène (*vide infra*, en annexe) ou, au début des travaux sur le fullerène.
- Cas particulier : cellulose nanocristalline ; dissolution de la cellulose amorphe par l'acide sulfurique, oxydation et obtention de cellulose carboxylée nanocristalline (L=150nm, l=5nm).
- Autoassemblages et assemblages orientés : utilisation des interactions faibles entre molécules. Il s'agit ici de construire des structures nanométriques à l'aide de molécules amphiphiles (tensioactifs, polymères), structures fixes (vésicules, liposomes) ou transitoires (micelles). Ces objets sont particulièrement utiles pour la vectorisation de substances biologiquement actives et en cosmétologie. Une autre alternative consiste à pratiquer une « synthèse hydrothermale » qui se sert de la variation continue de la constante diélectrique, et donc de la solubilité, de solvants polaire (eau par exemple), avec la température.

1-3 Procédés par voie mécanique (essentiellement approche descendante, top down) :

- Broyage à haute énergie ou mécanosynthèse ; technique consistant à broyer à haute énergie des poudres micrométriques (1 à 50 μ m) de plusieurs types de matériaux (métalliques, alliages, céramiques, polymères, semi-conducteurs) introduits dans un conteneur scellé. Le tout est agité fortement en présence de billes d'acier ou de tungstène, puis affiné en continu pour atteindre la taille nanométrique souhaitée.
 - Activation mécanique ; les temps de production élevés nécessités par le broyage mécanique peuvent conduire à la contamination de la poudre par les outils de broyage. Pour éviter cela on peut réaliser une activation mécanique en procédant à des broyages de haute énergie mais de courte durée. On obtient ainsi des agrégats ou des agglomérats nanostructurés. Il convient ensuite d'appliquer un traitement thermique aux poudres mécaniquement activées.

L'intérêt de l'activation mécanique est de réduire les températures de recuit et de frittage.

- Consolidation et densification ; les matériaux pulvérulents (poudres métalliques, céramiques, semi-conducteurs et composés organiques) sont transformés en pièces massives. Actuellement les méthodes industrielles utilisent les procédés de frittage mettant en œuvre les micro-ondes ou le frittage flash sous courant pulsé (millisecondes) de fortes intensités (10 000 à 60 000A). Les pièces massives peuvent atteindre des diamètres de 80 cm pour des épaisseurs de quelques cm.
- Techniques de forte déformation : torsion, extrusion, friction, laminage, etc. On procède à une forte déformation dans un matériau cristallin- métal, céramique- ce qui se traduit par une diminution de sa structure jusqu'à l'obtention de grains de quelques dizaines de nanomètres.
- Détonation : obtention de nanopoudres par explosions chimiques massives. Par exemple par explosion d'un pavé comprimé de trinitrotoluène sur un monolithe de granite, on observe la formation de deux variétés de particules dont la taille varie de 20 nm à 240 µm.

1-4 Synthèse par méthodes biologiques :

- Production expérimentale de molécules organiques par des microorganismes naturels ou des OGM (organismes génétiquement modifiés). Ces microorganismes sont utilisés comme « Bio-usines » pour la synthèse de nanoparticules métalliques : sulfure de cadmium, or et argent, etc.

Exemples :

- *Pseudomonas stutzeri* AG 259 (isolée d'une mine d'argent). Dans une solution concentrée de nitrate d'argent, on produit des nanoparticules d'argent de taille bien définie et de morphologies distinctes dans l'espace périplasmique de la bactérie.

- *Aspergillus fumigatus*, réalise la biosynthèse de nanoparticules d'argent, essentiellement sphériques, de taille comprise entre 5 et 25nm.

- Extrait acellulaire d'une algue microscopique, *Spirulina platensis* ; à partir de nitrate d'argent et d'un extrait aqueux acellulaire, on obtient des nanoparticules d'argent métallique de 30 à 50 nm.

Ces méthodes biologiques sont prometteuses en raison de leur intérêt économique, de leur rentabilité, de leur non-toxicité et de leur rapidité.

2- Conditionnement des nanoparticules

La manipulation des nanoparticules en vue de différents usages suppose de les conditionner de façon à limiter leur diffusion dans l'environnement. Pour cela on dispose de deux voies principales de conditionnement :

- le conditionnement en phase liquide, au cours duquel les nanopoudres sont mises en suspension dans des solutions de différentes natures (eau, alcool, solvant ou solution de polymères) choisies de façon à introduire la suite des transformations.
- l'agglomération en granules micrométriques, où l'on forme des agglomérats en transformant l'état solide par des méthodes comme l'atomisation-séchage (en asséchant les suspensions), ou encore en procédant à la granulation par trempe rapide.

On dispose alors d'un milieu sécurisé tant au plan sanitaire qu'environnemental, mais il faudra régénérer l'état nanométrique en redivisant pour procéder à la fabrication des matériaux nanostructurés.

3- Fabrication des matériaux nanostructurés.

Rappelons qu'un matériau nanostructuré est un matériau qui a une structure interne ou de surface à l'échelle nanométrique. La fabrication d'un tel matériau à partir des nano-objets obtenus grâce aux techniques ci-dessus, dépendra évidemment de la nature finale du matériau. A ce stade, la norme ISO distingue cinq catégories de matériaux nanostructurés :

- 3.1 Poudre nanostructurée**, poudre composée d'agglomérats ou d'agrégats nanostructurés, ou encore d'autres particules de matériaux nanostructurés parmi lesquelles les particules :
- cœur-écorce nanostructurée : particule composée d'un cœur et d'une ou plusieurs écorces, le diamètre du cœur ou l'épaisseur d'une écorce étant à l'échelle nanométrique ;
 - capsule nanostructurée : coque dont l'épaisseur est à l'échelle nanométrique et qui peut enclôser, fixer, transporter ou libérer des substances ;
- 3.2 Nanocomposite**, solide composé d'un mélange de deux ou plusieurs matériaux de phases distinctes, dont une ou plusieurs sont des nanophases. On peut citer :
- = les nanocomposites à matrice polymère qui contiennent au moins une phase polymère majoritaire ;
 - = les nanocomposites à matrice argile polymère, dont la matrice polymère contient une phase argileuse nanostructurée ;
 - = les nanocomposites à matrice métallique, contenant au moins une phase métallique majoritaire ;
 - = les nanocomposites à matrice céramique, qui contiennent au moins une phase céramique majoritaire ;
- 3.3 Nanomousse solide**, qui est une matrice solide remplie d'une seconde phase, gazeuse, ce qui produit généralement un matériau de masse volumique bien plus faible, comprenant une matrice nanostructurée.
- 3.4 Matériau nanoporeux**, matériau solide contenant des nanopores (cavités dont au moins une dimension est à l'échelle nanométrique et qui peut contenir un gaz ou un liquide). Quand les nanopores sont reliés entre eux, ils peuvent assurer un transport à travers le matériau (perméabilité)
- 3.5 Nanodispersion fluide**, matériau hétérogène dans lequel des nano-objets ou une nanophase sont dispersés dans une phase fluide continue de composition différente.
- **Nanosuspension** : nanodispersion fluide dont la phase dispersée est solide ;
 - **Nanoémulsion** : nanodispersion fluide contenant au moins une phase liquide ;
 - **Nanomousse liquide** : nanodispersion fluide remplie d'une seconde nanophase gazeuse, ce qui produit généralement un matériau de masse volumique bien plus faible ;

- **Nano-aérosol** : nanodispersion fluide composée d'une matrice gazeuse et d'au moins une nanophase liquide ou solide.

4. Développement responsable des nanomatériaux manufacturés : « safe by design ».

Le nombre de nanomatériaux manufacturés offerts aux consommateurs ne cesse de croître très rapidement. Il faut préciser cependant que beaucoup de ces matériaux nanométriques ne sont pas libres et sont encapsulés ou fixés (c'est le cas de matériels sportifs, des batteries, des panneaux solaires, etc.), l'exposition directe est alors essentiellement limitée. Il n'en reste pas moins qu'en fonction du cycle de vie des objets, des conditions d'utilisation et des rejets dans l'environnement, des risques pour l'environnement et la santé subsistent qui s'ajoutent à ceux que subissent les personnes qui participent à leur fabrication. Pour ces dernières on estime qu'elles sont de l'ordre de 3000 à travailler avec des nanomatériaux destinés à la fabrication d'objets de la vie courante, tandis qu'elles seraient environ le double dans les laboratoires.

« "C'est le sujet important en termes de santé publique liée aux nanomatériaux", estime Yves Samson directeur du programme transversal nanosciences au CEA. Le CEA a travaillé, avec d'autres partenaires, au développement de méthodes sûres de production et d'utilisation des nanoparticules jusqu'à la fin du cycle de vie des produits. Cela passe par le confinement, l'isolation, l'utilisation de matériaux de transport incassable, l'aspiration, la filtration... Parallèlement, ont été développés des outils de mesure des concentrations des nanos dans l'air pour garantir la non-exposition des travailleurs à des nanoparticules en suspension sur leur poste de travail. »

Pour assurer la protection des travailleurs et des consommateurs, les recherches se sont concentrées à l'origine sur les problèmes de toxicologie et d'écotoxicologie. Il est rapidement apparu, de plus, que ces études devaient avoir un coût considérable (estimé à 10 milliards de dollars par an pour 2 000 substances étudiées) tandis qu'elles devraient s'accompagner d'un véritable massacre des animaux de laboratoire si on utilisait les tests réglementaires.

Une alternative s'imposa alors : créer des nanomatériaux moins toxiques pour l'homme et l'environnement et assurer ainsi un développement responsable de ces nanomatériaux. C'est le but du « safe by design » : il s'agit ici de limiter les risques des nanomatériaux dès la conception des produits, en modifiant la taille ou la structure des nanos, ou leur surface, et par cela même leur réactivité. Par exemple :

- produire les nanomatériaux en solution liquide plutôt qu'en poudre,
- les concevoir de telle façon qu'ils s'agrègent plutôt qu'ils ne s'agglomèrent,
- modifier leur morphologie pour les empêcher d'atteindre un organe ciblé,
- agir sur les paramètres de solubilité,
- ou en diminuant leur réactivité en les encapsulant ou en les enrobant.

Annexe 3 : Usages des nanoproduits et nanomatériaux par domaine d'application

Médical, biomédical et pharmaceutique.

Parmi les nombreux exemples d'usages on peut citer :

- l'aide au diagnostic, *in vitro* et *in vivo*, grâce à l'utilisation de nano-caméras et de nano-robots, et de laboratoires miniaturisés allant même jusqu'à la conception de microsystèmes d'analyse interfacés avec le vivant permettant d'identifier une pathologie, de choisir le traitement adapté et d'en suivre les effets. C'est ainsi qu'il devient possible de détecter *in situ* de façon précoce certaines tumeurs et potentiellement de les détruire : après localisation de nanoparticules fluorescentes dans les tumeurs, localisation facilitée par la porosité des vaisseaux sanguins de leur voisinage, on provoque leur échauffement par l'utilisation de vibrations à haute fréquence. Vers 43°C les cellules tumorales ou non meurent avec un effet bystander évoqué pour rendre compte de l'efficacité;
- la vectorisation des médicaments. Il est aussi possible de soigner par une libération locale de nanomédicaments, que des vecteurs peuvent déposer dans les zones malades. C'est ce que l'on réalise avec des nanocapsules de silicium, dont la forme profilée a été optimisée par calcul, leur permettant ainsi de se déplacer facilement dans la lumière des vaisseaux sanguins. On connaît aussi des nanocomposites de carbone et de silice poreuse qui libèrent, sur commande, des molécules antitumorales par irradiation infra rouge. Ces matériaux sont composés de nanotubes de carbone et de feuilles de graphène, le tout recouvert d'une couche de silice poreuse dont les pores abritent un médicament anticancéreux. Un tel objet est capable de transporter plus de 50% de sa masse en substance active. La libération du médicament se fait sous infrarouge par un effet photothermique ;
- l'utilisation pour les soins en médecine :
 - des nanoobjets biodégradables utilisés en vectorisation sont susceptibles d'être métabolisés et dégradés dans l'organisme : nano-émulsions et liposomes, nanostructures à base de polymères, telles que des micelles, des nanosphères, des nanocapsules et des polysomes, qui jouent le rôle de matrices associées aux substances actives dont elles assurent une libération ralentie ;
 - des nanoobjets non biodégradables, le plus souvent métalliques (or, oxyde de fer) accentuent l'hyperthermie lors des traitements des tumeurs, ou servent d'agents de ciblage actifs ou passifs.
- Différents outils permettent d'utiliser les techniques d'imagerie biomédicale : fluorescence, spectro Raman et photoacoustique ; ils profitent des propriétés des nanoobjets pour être miniaturisés et utilisés *in vivo* ; c'est ainsi que l'efficacité des traitements cités ci-dessus a pu être démontrée ;
 - il existe la possibilité, par la même stratégie, de dépister des prédispositions génétiques et de procéder à des thérapies géniques par transport de gènes.
 - La délivrance de vaccins est également concernée ;

- de même l'ingénierie tissulaire, surtout pour la réparation des tissus et la cicatrisation.
- Des dispositifs médicaux bénéficient également de ces techniques :
 - revêtements de textiles hospitaliers, aux nanoparticules d'argent ou de chlorure de zinc, antimicrobiens ;
 - masques, blouses de chirurgie, aux nanoparticules d'argent antibactérien pour combattre les maladies nosocomiales ; *idem* avec des NP de cuivre ;
 - cathéters, tables d'opération, aux nanoparticules d'argent ;
 - pansements, avec des nanoparticules de zirconium qui renvoient les infrarouges lointains, accroissent la circulation sanguine et annihilent la douleur ;
 - additifs des matériaux dentaires polymérisables ;
 - additifs dans les ciments osseux ;
 - charge de résine en dioxyde de silicium ;
 - revêtements d'implants pour prothèses articulaires ;
 - régénération des tissus par ingénierie tissulaire : on fabrique ainsi des prothèses osseuses, ou on peut régénérer des neurones dans des maladies dégénératives, et des vaisseaux sanguins après un infarctus ;
 - système pour produire une image sur la peau, « *programmable dermal display* » en cours d'évaluation ; un écran de quelques nanomètres d'épaisseur sur une surface de 6x5 cm et contenant 3 milliards de pixels est implanté sous le derme. Les photons émis par ces pixels donnent une image que l'on peut faire apparaître ou disparaître par un simple tapotement sur la main. Une fois connecté ce système pourrait conduire à de meilleurs diagnostics et à des traitements auto-dirigés.
- Plus spécifiquement dans le domaine pharmaceutique :
 - comme excipient : utilisation de dioxyde de titane pour l'enrobage ou la préparation des poudres pour les comprimés.

Cosmétiques et soins du corps

On peut constater la présence de nanomatériaux dans la presque totalité des produits cosmétiques : dentifrices (SiO_2 , abrasif ; peroxyde de calcium, blancheur ; phosphate de calcium, pour combler les microfissures des dents, TiO_2 pour la blancheur de la pâte), crèmes solaires (TiO_2 et ZnO), crèmes antiâges, fond de teint, vernis à ongles, mascaras, eye-liners, rouge à lèvres (silice amorphe), teintures pour cheveux, fards, poudres, blush, savons, gels douches, déodorants, shampooings, conditionneurs, produits de soins pour bébés, traitement de l'acné, etc... L'obligation d'étiquetage (depuis 2013) étant peu respectée, il est très difficile de tenir une liste complète. Quoiqu'il en soit, les nanomatériaux présents dans les cosmétiques sont essentiellement des colorants, des agents de texture, des antibactériens, et des filtres UV.

Les nanoparticules de TiO_2 sont largement utilisées pour des opérations de restauration de la peau en raison de la couleur blanche de l'oxyde de titane, comme le sont aussi la plupart des crèmes, et aussi en raison de sa transparence aux rayons UV bronzants. Mais, en raison des craintes soulevées par leur emploi telle que l'induction d'espèces réactives de l'oxygène suite à une irradiation ultraviolette, des mesures sont prises pour en limiter ou interdire l'usage.

Les **instruments** utilisés pour les applications ci-dessus font aussi l'objet de traitements par des substances de taille nanométrique ; il en est ainsi pour les sèche-cheveux traités par le nanoargent antibactérien et antifongique.

Transports et espace

Là encore ces secteurs sont envahis par les nanomatériaux. On peut citer :

- peintures et revêtements destinés aux automobiles et aux avions ; revêtement nanostructuré de la carrosserie : 3 fois plus de résistance aux chocs ;
- allègement des structures, carrosseries en nanocomposites ;
- pièces détachées automobiles, verres auto-nettoyants, auto-dégivrants et plus résistants, LED pour l'éclairage ;
- additifs de carburant ;
- système de distribution de carburant en nano-tubes de carbone avec diminution des risques d'incendie ;
- revêtement tribologique nanostructuré des moteurs (économie de 10% de carburant) ;
- pneus, traités avec des nanoparticules de SiO₂ (nanocomposites), allègement, renforcement, et meilleures propriétés d'adhérence et de durabilité ;
- pots catalytiques, où des NP de métaux nobles (Pt, Rh, Pd) agissent comme catalyseurs de destruction de polluants chimiques résultant de la combustion des carburants (20% de réduction des GES) ; ces catalyseurs sont incorporés dans des matrices NP d'oxyde de cérium-zirconium (Ce,ZrO₂) de haute surface spécifique ;
- nouvelles batteries électriques Li-ions ;
- systèmes de nanocapteurs intégrés ; capteurs électroniques pour l'assistance à la conduite ;
- systèmes électroniques, pouvant supporter les radiations ;
- gestion de la puissance électrique avec des nanocomposants de puissance pour motorisation hybride-électrique et membrane à base de nanocomposite pour pile à combustible ;
- revêtement des navettes spatiales au dioxyde de zirconium, np bloquant les rayons IR et assurant ainsi une protection thermique des navettes.

BTP et constructions

- carrelages, joints, interrupteurs ; produits anti-bactériens ;
- conduits aérauliques, assurant la distribution de l'air, autonettoyants et antibactériens ;
- ciments et bétons ; des « fumées » de silice amorphe (100 fois plus petites que les grains de ciment), ou des nanotubes de carbone, ajoutés aux matériaux, leur confèrent une résistance mécanique accrue ;
- revêtements autonettoyants au TiO₂ ou ZnO ;
- bétons plus rigides, plus élastiques ;
- vitres autonettoyantes, intéressantes surtout dans les cas de nettoyages d'exécution difficile ;
- bois lasurés (antivieillessement) et peintures dépolluantes, grâce à une résine nano émulsifiée + un protecteur anti-UV (TiO₂ ou ZnO) ;
- matériaux d'isolation : des nanomousses (hydro-NM-oxyd), et des systèmes nanostructurés, contribuant à assurer une bonne isolation thermique et phonique ;

- revêtements de trottoirs et de routes : des dalles de béton au TiO₂ sont susceptibles de détruire les oxydes d'azote de l'atmosphère ;
- revêtements anti-graffitis.

Nanos et Agriculture

Les applications des nanotechnologies à l'agriculture sont très nombreuses mais, malgré l'obligation de déclaration, il est difficile de trouver des indications précises sur les quantités et la nature des produits. La plupart du temps, ce sont surtout de petits tonnages qui sont déclarés, mais on peut estimer cependant à environ 500 000 tonnes/an le volume de nano-produits mis en œuvre.

La présence de NM dans l'alimentation n'a cessé de progresser depuis 2006 avec la silice, le titane et l'argent comme dérivés majoritairement utilisés. Les NM en alimentation nécessitent une autorisation s'ils (i) sont utilisés comme additif, (ii) remplissent les critères de « novel food », (iii) sont présents dans les emballages tels qu'autorisés par l'EFSA et l'ANSES respectivement au niveau européen et français.

Le bilan 2016 fait état d'une quarantaine de substances à l'état nanométrique : des NP d'alumine, silice, calcium, soufre, dioxyde de titane, cuivre, pigments, et diverses argiles (kaolin, actapulgite, terre de Fuller, etc..). La plupart du temps, il s'agit d'agents de charge et de coformulants ou, dans le cas des argiles, de pièges à matières actives. Ces substances ne représentent pas la réalité des usages, et l'on conçoit dès lors l'intérêt de la mise au point de capteurs plus performants permettant la détection plus facile de traces de produits phytosanitaires dans les produits des récoltes. Les promesses de l'application des nanotechnologies dans l'agriculture vont conduire à des usages de plus en plus importants, compte tenu des propriétés des nanomatériaux.

Ainsi, dans le domaine des engrais et des pesticides :

- le ratio surface/volume élevé des NP augmente l'efficacité des substances actives et donc diminue les quantités nécessaires ;
- il en est de même pour la biodisponibilité qui est favorisée en permettant leur absorption plus facile par les plantes ;
- par la nano-encapsulation, il devient possible également de procéder à une libération plus lente et qui pourra ainsi être mieux étalée dans le temps, tandis que le lessivage par la pluie ou la dégradation photochimique pourront être évités.

Ajoutons à cela que les substances nanos peuvent se comporter comme des éliciteurs, du fait à la fois de leur petite taille et de leurs propriétés surfaciques, pour déclencher des mécanismes d'autodéfense des végétaux contre certaines maladies.

L'optimisation des conditions de culture devient possible grâce aux **nanocapteurs**. Ainsi, en 2011, au Canada, ils ont permis, grâce au support d'une « poussière intelligente », un meilleur contrôle de plusieurs paramètres : humidité, température, conditions de sol, et localisation de zones d'infestation par des ravageurs. Encore plus performant : un travail aux USA en 2018, a été rapporté qui montrait qu'un nanocapteur implanté directement à l'intérieur même d'un végétal, permettait de détecter précocement le stress hydrique et de déclencher automatiquement l'irrigation.

Electronique et Informatique

La nanoélectronique est promise à un bel avenir compte tenu de l'intérêt que présente la miniaturisation des composants ; si aujourd'hui une puce de 1 cm² contient plus de 500 millions de transistors, on peut espérer que dans un avenir très proche ce nombre atteindra le milliard. Il faut cependant préciser qu'en raison de la proximité des circuits et donc de la difficulté à assurer leur isolement, ces chiffres constituent une limite. Les nanotechnologies et les nanomatériaux devraient cependant permettre de dépasser cette limite en permettant la fabrication de microprocesseurs en 3 dimensions. Cette structuration tridimensionnelle constitue la dernière version des circuits intégrés avec des composants ayant des dimensions de l'ordre de 7 à 10 nm.

La liste ci-dessous montre les domaines dans lesquels ces éléments permettent d'obtenir des améliorations et progrès notables :

- électronique moléculaire et photonique, pour fabriquer des composants à l'échelle moléculaire ;
- Hardware informatique, Si/NTC-conducteurs électriques, ordinateurs à ADN, systèmes d'information quantiques ;
- mémoire et stockage de l'information à haute densité, augmentation de la capacité de stockage ;
- catalyseurs multifonctionnels, effet photocatalytique ;
- micropuces ;
- capteurs, nez électronique ;
- écrans plats ou flexibles, à nano tubes de carbone ou graphène ;
- transistors à nanotubes de carbone ;
- panneaux d'affichage légers ;
- inhibiteurs de corrosion ;
- nanorobots, opérations automatiques à l'échelle nanométrique ;
- batteries plus légères, plus petites, plus puissantes ;
- interfaces spéciales, exemple : interfaces des neurones avec des transistors électroniques et réalisation des premières connexions cellulo-électroniques.

Textiles

- vêtements autonettoyants (nanostructurés) et anti-odeurs ;
- spray imperméabilisant universel (revêtement super hydrophobe) ;
- tissus antibactériens : nano-argent dans les fibres polyamide pour blouses et draps, pour une diminution des maladies nosocomiales et ultra résistants ;
- textiles techniques : exemple du Zirtex, un tissu comprenant des NP de dioxyde de zirconium ; le ZrO₂ est une barrière contre les IR, il bloque le rayonnement calorifique naturel du corps humain augmentant ainsi l'effet réchauffement. Ce tissu est utilisé pour faire des doublures, sous-gants, cagoules et des pansements analgésiques (la chaleur accroissant la circulation sanguine et diminuant ainsi la douleur) ;
- vêtements réversibles : tissus avec une couche de noir de carbone et une faible couche de NP de cuivre ;
- nylon recouvert de NT de carbone : tissus ayant des propriétés électriques particulières ;
- vêtements protecteurs grâce à des NT de nanotubes de carbone à parois multiples, utilisés en radiothérapie,

Environnement et Energie

Dans ces deux domaines, il faut insister sur l'intérêt des matériaux nanoporeux, capables d'emmagasiner de grandes quantités de gaz et de liquides, par exemple les MOF, de structure associant un squelette carboné à des atomes métalliques et disposant de vastes espaces vides (pores). La grande flexibilité de certains MOF, qui leur permet des augmentations importantes de volume, tout en conservant leur structure, s'accompagne de la possibilité de capturer de grandes quantités de gaz ou de liquides par adsorption :

- élimination de polluants par séparation gazeuse ou par effet photo-catalytique ;
- stockage pour batteries et pour le transport ; par exemple, les NP de sulfure de germanium cristallisé ($\epsilon=20$ à 30nm) sont capables d'intervenir pour, à la fois, le stockage et la production d'électricité : en augmentant la capacité de stockage des batteries Lithium-ion (grande surface captant de grandes quantités d'ions lithium) et, grâce à leur structure cristalline, en produisant du courant électrique par irradiation lumineuse. Dans le même esprit, mais de façon plus générale, des nano-matériaux de ce type sont d'excellents constituants des panneaux solaires avec de meilleurs rendements que les panneaux conventionnels ;
- optimisation de la production d'énergie solaire : les nanotechnologies offrent 2 solutions, soit l'utilisation de nanocristaux de silicium, soit une approche biomimétique basée sur la photosynthèse, en faisant adsorber des molécules de colorant sur la surface d'un matériau nanostructuré semi-conducteur ;
- stockage de l'hydrogène dans le graphène ;
- traitement de l'eau et nanofiltres pour éliminer les virus et les bactéries ;
- désalinisation de l'eau de mer par des membranes à pores nanométriques ;
- amélioration de la qualité de l'air, et catalyseurs : séparer le soufre du pétrole brut par des nanoclusters de di-sulfure de molybdène ;
- modélisation climatique ;
- réduction de la consommation énergétique : par l'utilisation de matériaux nano-composites permettant de meilleures isolations thermiques, ou par diminution du poids des véhicules (*vide supra*). Plus particulièrement, la réduction de la consommation électrique destinée à l'éclairage peut être atteinte largement en utilisant les propriétés des systèmes émettant des quantum dots (boîtes quantiques.).

Le confinement de charges électriques au cœur des nano-cristaux (quelques dizaines de nm) forme des « **boîtes quantiques** » dont l'énergie peut être directement transférée à leur environnement. En éclairant par une forte lumière, ces boîtes, où l'on a greffé des petites molécules, fluorescent à plusieurs longueurs d'onde du spectre de la lumière visible. Les propriétés quantiques, et leurs conséquences sur la quantification des niveaux d'énergie dans ces boîtes quantiques à semi-conducteurs, permettent de disposer d'émissions lumineuses de différentes couleurs en fonction de la nature des molécules mises en jeu ou, à partir d'un même matériau, de la taille de celui-ci. Cette caractéristique est mise à profit dans les ampoules LED (Diodes électroluminescentes quantiques).

D'autres applications sont associées aux quantum dots : réalisation de transistors, imagerie médicale, détection de substances chimiques, de cellules cancéreuses, électrochimie, cosmétique, en réactivité chimique (propriétés catalytiques de l'or, en TV satellite (amplification de faibles signaux), en informatique.

Alimentation

Restauration-Alimentation : des nanomatériaux dans les emballages comme indicateur de conservation (« emballage intelligent ») ou conservateur (imperméabilité à l'oxygène, nanoAg...), comme exhausteur de goût d'un aliment d'autant plus accentué que l'aliment présente une grande surface d'échange avec les papilles gustatives, d'additifs pour la vue, l'appétence, la préparation de plats cuisinés :

- nanocapteurs pour la détection de microorganismes indésirables dans les installations de conditionnement ;
- nanocomposites en argile pour la fabrication de bouteilles, cartons et films, isolant des gaz et des odeurs ;
- emballages plastiques arrêtant les rayons UV et protégeant des bactéries ;
- nanomembranes pour filtrer l'eau potable et retenir les contaminants microbiens y compris les virus ;
- NP de TiO₂, un additif alimentaire très largement utilisé (le E171, utilisé dans les confiseries, la pâtisserie et de nombreuses préparations culinaires – et désormais interdit) ;
- NP de silice colloïdale dans les poudres alimentaires - sucre, chocolat, sel, farine - un additif retrouvé également dans de nombreuses préparations culinaires ;
- nanochocolat qui fait maigrir, produit à boire, avec addition de « nanoclusters » améliorant le transport des nutriments dans ces aliments sans qu'il soit nécessaire d'ajouter des graisses et sans que le goût soit modifié ;
- nanothé, « nanothé vert » poudre de thé très fine, en provenance de Chine, conduisant à une meilleure utilisation des substances bénéfiques du thé ;
- huile anticholestérol, freinant l'entrée du cholestérol dans le sang ;
- NP d'argent : mélangés aux aliments et en revêtement sur les emballages et les parois des réfrigérateurs (effet antibactérien).

Loisirs et sports

- raquettes de tennis, renforcées par des composites à nanofibres de carbone, légères et puissantes ;
- clubs de golf, composite associant fullerène-titane qui augmente la solidité, les réponses aux sollicitations, accroît la solidité et allonge les distances après coup ;
- battes de base-ball, renforcées aux nanotubes de carbone ;
- équipement de ski, améliorés par des NP de silice, offrant meilleurs contrôle et flexibilité ;
- cadres et composants de bicyclettes, aux nanotubes de carbone : guidons et cadres super résistants (400 fois plus que l'acier) ;
- cannes à pêche en résine époxy, renforcées aux nanotubes de carbone ;
- revêtements pour bateaux et kayaks à l'oxyde de graphène et feuilles de nanotubes de carbone ;
- textiles sportifs : antiodeurs, antitranspiration, avec des particules de nanoargent et un traitement hydrofuge ;
- planches de surf, nombreuses à afficher « nanos », mais impossible de trouver la nature des nanos utilisés alors que les qualités des planches sont vantées : légèreté, solidité, glisse exceptionnelle, vitesse et maniabilité !

De nombreux autres équipements ou vêtements sportifs sont signalés montrant l'importance de cette technologie dans ce domaine.

Défense nationale et antiterrorisme

De nombreux projets sont en cours de développement :

- exosquelette augmentant les capacités physiques, déjà réalisés en milieu médical (transport et manipulation des malades) ;
- armures intelligentes, pare-balles, légères, de grande résistance, qui se durciraient au contact de projectiles ;
- nanorobots, dont des robots volants analogues à des frelons bioniques capables de s'introduire dans des endroits inaccessibles aux hommes et de réaliser des frappes ciblées, de photographier et de neutraliser des ennemis ;
- microcapteurs pour détecter des explosifs, des produits dangereux, des radiations électromagnétiques, des armes nucléaires.

Autres Domaines

Animaux de compagnie

- shampoing pour chiens, ayant un effet antibactérien et désodorisant ;
- collier de chien anti-aboiement par « correction électrostatique inoffensive » ! S'exerce chaque fois que le chien aboie, 10 niveaux à adapter à la nature du chien.

Restauration des œuvres d'art

La zone à restaurer est traitée par des NP en suspension dans un solvant organique.

- restauration des fresques du XVII^{ème} siècle de Pitti (Florence) ; par l'hydroxyde de calcium en suspension dans le propane-2-ol ; les NP ont la même composition que les pigments d'origine : il n'y a donc pas de modification des propriétés physico-chimiques ;
- sfumato de Léonard de Vinci : en 2010, l'analyse par la technique de la fluorescence X du portrait de la Joconde a montré la superposition de 30 couches très fines ;
- assombrissement des jaunes de VanGogh. En 2011, l'analyse des pigments nanométriques a permis de caractériser la présence de blanc ajouté par Van Gogh pour éclaircir les jaunes : c'est ce blanc qui s'assombrit avec le temps en raison de la présence de baryum et de soufre.

Annexe 4 : Les nanoparticules d'argent

Pour cette annexe, le choix des rédacteurs s'est porté sur les nanoparticules d'argent en raison de la polémique autour de leurs applications mais aussi parce que, issues d'un métal par ailleurs bien connu, elles représentent une des morphologies, les particules, observées dans le monde nanométrique.

Nanoparticules d'argent- Argent colloïdal.

La résistance bactérienne aux antibiotiques a entraîné la recherche d'alternatives et, parmi celles-ci, les qualités de l'argent dont les propriétés antiseptiques sont connues depuis fort longtemps :

- les chinois l'utilisaient en acupuncture sous forme d'aiguilles en argent il y a plus de 2700 ans ;
- 400 ans plus tard, les Perses connaissaient le rôle de conservateur qu'il exerce lorsqu'il recouvre l'intérieur des récipients destinés à stocker l'eau ou le vin ;
- Hippocrate, en 400 avant J.C, vantait l'utilisation de la poudre d'argent pour faciliter la cicatrisation des blessures, tandis que, par la suite, Pline l'Ancien, Avicenne et Paracelse recommandaient de traiter les plaies par l'application directe d'une plaque d'argent ;
- Au XVIII^e siècle, l'argent était utilisé contre les maladies de la peau, ou en différentes potions pour plusieurs usages.
- Mais ses propriétés bactéricides n'ont été découvertes qu'en 1869 par un français, Ravelin, qui montra que le métal argent agissait comme tel, à faible dose, et que cette activité était d'autant meilleure qu'il était très divisé.
- En 1897, le Dr. Brenno CREDE, qui utilisait l'argent sous forme d'une suspension colloïdale, montra que de très nombreuses bactéries sont éliminées facilement par de très faibles doses de cette suspension. Grâce à son utilisation, de nombreux combattants de la première guerre mondiale, blessés ou brûlés, ont pu être sauvés.

La découverte des antibiotiques par Fleming a fait oublier ces résultats que les phénomènes de résistance, apparus en particulier en milieu hospitalier, ont mis de nouveau à l'ordre du jour depuis les années 1970. On doit cela d'abord au Dr. Robert O.Becker qui, dans un premier temps, montra *in vitro* que l'action de l'argent électro-colloïdal sur les bactéries conduisait à leur mort rapide. Puis, de 1978 à 1985, il continua par des études en thérapie orthopédique, confirmant au passage les résultats du Dr. Bjorn Nordenström qui avait découvert que la masse des tumeurs cancéreuses était réduite par un courant électrique continu transmis par des aiguilles en argent insérées dans la tumeur. Bien que les propriétés de l'argent, métallique ou colloïdal, soient nombreuses et que ses applications ne se limitent pas au seul domaine de la santé, c'est sans nul doute à cette capacité de se substituer éventuellement aux antibiotiques traditionnels, démontrée par des études scientifiques et médicales, qu'il suscite actuellement le plus d'intérêt.

En 2012, on observait l'utilisation de 500 000 tonnes de nanoparticules d'argent dont environ 280 000 tonnes étaient produites en France, tandis que le nombre d'articles scientifiques ne cessait de croître au plan mondial, passant de 247 articles en 2001, à 3603 en 2011.

Définitions et méthodes de production

Le nano-argent est un matériau produit sous forme d'ions argent, argent métallique, de particules d'argent protéines, ou de suspension colloïdale, possédant des propriétés biocides.

Le mot nano-argent décrit théoriquement le nanomatériau lui-même, constitué de différents agencements d'atomes d'argent, éventuellement combinés avec d'autres atomes (nano-composite). Des discussions terminologiques existent, car si la production de nano-argent a considérablement augmentée en moins de 20 ans, certains produits (argent protéiné notamment) usurpent le nom de nano-argent, l'argent n'y étant présent qu'à des tailles microniques ou submillimétriques).

Il existe de nombreuses méthodes de production

Méthodes physiques

Les synthèses physiques utilisent dans chaque cas des énergies physiques : thermique, décharge d'arc électrique. Cette approche, qui est la meilleure pour obtenir des nano poudres, permet de préparer de grandes quantités de Ag-NP.

- des nanoparticules métalliques sont généralement obtenues par la méthode dite d'évaporation-condensation ; compte tenu de sa grande consommatrice d'énergie, d'autres techniques ont été développées ;
- par décomposition thermique d'un complexe oléate-Ag⁺ à 290°C, on obtient une poudre formée de nanoparticules de taille moyenne 9,5nm et d'une distribution très étroite ;
- des particules sphériques d'argent pur, avec 2 distributions de tailles (6,2-21,5 nm et 1,23-1,88nm), sont préparées par évaporation d'un matériau source dans un four en céramique ;
- on peut fabriquer une suspension de Ag-NP dans de l'eau déionisée par décharge dans un arc électrique, mais ici il s'agit d'un mélange d'ions argent et de nanoparticules métalliques ;
- un procédé non conventionnel a été proposé qui consiste à préparer des Ag-NP - métalliques par pulvérisation directe du métal dans un milieu liquide constitué par du glycérol pur, ou par une solution aqueuse de glycérol jusqu'à un rapport glycérol/eau de 1/20 ; les particules sont sphériques avec un diamètre moyen de 3,5 nm.

Méthodes chimiques

Ces méthodes ont été les plus utilisées car elles sont une voie d'accès facile pour les synthèses en solution. La plupart du temps elles utilisent 3 composants principaux : un précurseur de métal, des réducteurs (NaBH₄, éthylène glycol, glucose) et des agents de stabilisation et d'encapsulation (PVA, PVP, oléate de sodium).

- procédé POLYOL : des nano-cubes d'argent mono-dispersés sont obtenus par réduction du nitrate d'argent par l'éthylène glycol en présence de polyvinylpyrrolidone ; la taille et la forme peuvent être contrôlées par les conditions expérimentales ;
- par le même procédé POLYOL, modifié par une technique d'injection d'un précurseur, on obtient des Ag-NP sphériques de taille 17 +/- 2nm ;

- dans un système simple, oleylamine-paraffine liquide, profitant du point d'ébullition élevé de la paraffine (300°C), on peut préparer des Ag-NP presque mono-dispersées et contrôler leur formation en changeant la température et le temps de maturation.

Méthodes photochimiques

On retrouve ici la distinction classique entre les 2 types généraux d'approche des synthèses des Ag-NP :

- *top down*, méthode physique : fractionnement à partir de métaux à l'état brut, et photoréduction directe d'un métal source ;
- *bottom up*, méthode chimique, à partir de précurseurs ioniques : réduction des ions métalliques par des intermédiaires formés photo-chimiquement, par exemple des molécules à l'état excité ou des radicaux. Ces synthèses photochimiques présentent plusieurs avantages : elles sont propres, ont une haute résolution spatiale, et sont faciles à mettre en œuvre. Elles permettent la génération contrôlée *in situ* de Ag-NP déclenchée par l'irradiation photochimique. Enfin, il devient possible de fabriquer des Ag-NP dans différents milieux : émulsions, solutions micellaires, films polymériques, verres cellules etc.

Exemples :

- la photoréduction de AgNO₃ en présence de citrate de sodium, réalisée avec différentes sources lumineuses (UV, lumière blanche, bleue, ...) à température ordinaire, permet de faire varier les propriétés optiques des Ag-NP obtenues, variations que l'on peut associer à leur taille et leur forme ;
- la même photo activation UV dans une solution aqueuse de Triton X-100, conduit à des Ag-NP stabilisées ;
- l'irradiation UV de solution alcaline aqueuse de AgNO₃ / chitosane carboxyméthylé donne des Ag-NP de 2-8 nm sous forme de dispersion stable dans la solution.

Méthodes biologiques

Dans les synthèses biologiques on utilise les mêmes 3 composants nécessaires mais dans ce cas l'agent réducteur et l'agent stabilisant sont des molécules produites par des organismes vivants qui peuvent être des bactéries, des champignons, des levures, des algues ou des plantes. Ici la paroi cellulaire des microorganismes, négativement chargée, interagit avec les ions métalliques chargés positivement, réduisant ces derniers en Ag-NP. Avec des ions argent on obtient des Ag-NP extracellulaires en raison d'un mécanisme de défense contre la toxicité du métal. Ces synthèses sont respectueuses de l'écologie, peu consommatrices d'énergie et à bas coût, mais elles ne permettent pas d'obtenir facilement de grandes quantités de Ag-NP.

Exemples :

- l'utilisation d'une bactérie à respiration extracellulaire (EET, transfert extracellulaire des électrons ; Dundas et al ACS Synth. Biol.2018, 7, 2726–2736), *Shewanella oneidensis* qui, dans une solution de nitrate d'argent, conduit à la formation d'Ag-NP sphériques, presque monodispersées, de 2 à 11 nm environ, hydrophiles, stables, et de grande surface spécifique ; une autre bactérie, *Bacillus sp.*, toujours avec du nitrate d'argent, produit des Ag-NP stables, de taille entre 5 et 15 nm, que l'on retrouve dans le milieu extracellulaire;

- la préparation d'Ag-NP par biosynthèse extracellulaire à l'aide d'un champignon, *Trichoderma viride*, à partir d'une solution de nitrate d'argent ; ces nanoparticules peuvent être soit sphériques, soit sous forme de tiges, et de diamètre compris entre 5 et 40 nm ;
- différentes espèces du genre *Lactobacillus*, agissant à la fois comme agent réducteur et stabilisant, réduisent Ag⁺ en Ag⁰ dont la localisation, la distribution dans la cellule et la taille, dépendent de l'espèce de *Lactobacillus* utilisée. Les plus petites, de diamètre 11,2 nm, sont formées avec *Lactobacillus fermentum*. Dans le même esprit, des Ag-NP de 60-150 nm, ont été « bio-synthétisées » en utilisant des peptides connus pour leur capacité à se fixer facilement sur leur surface.

Méthode électrolytique

Actuellement, **la meilleure technique de préparation**, consiste à faire passer dans de l'eau pure, un courant électrique continu et ceci grâce à des électrodes en argent pur. Sous l'action du courant électrique l'anode libère des atomes d'argent (Ag⁰) sous forme de nanoparticules, lesquelles possèdent une surface active beaucoup plus importante que les atomes d'argent élémentaire « classique », ce qui leur confère de remarquables propriétés, surtout bactéricides. En fait, le plus important est de former le moins possible de particules d'argent chargées positivement (Ag⁺), cation lui aussi fortement bactéricide, mais par contre très toxique pour certaines espèces vivantes (bactéries, poissons et autres animaux à sang froid...) et qui peut être dangereux s'il est en excès, pour l'Homme et les animaux à sang chaud.

Fabriquer de l'argent colloïdal à la maison

A partir de la méthode électrique décrite ci-dessus, il est facile pour des particuliers de fabriquer de l'argent colloïdal de bonne qualité. Avec un petit budget (une cinquantaine d'euros), une installation sommaire et un peu de motivation, il est possible de fabriquer son propre argent colloïdal.

Finalement, le nano-argent présente des propriétés biocides particulières que l'industrie du médicament, l'agrochimie et l'industrie agroalimentaire cherchent à utiliser et valoriser.

Nano argent : propriétés et usages

Ce sont d'abord les propriétés bactéricides et fongicides qui sont les plus valorisées : 1/5^e de la production.

- nano-textiles, nano-argent, Ag colloïdal, cation Ag⁺ : additifs pour le textile. Exemples : chaussettes et vêtements antibactériens et anti-odeurs, sous-vêtements, pantalons, T shirt, vêtements de sport ;
- cosmétiques, déodorant, produits d'hygiène : pâte dentifrice, matériel diffusant via un système électrolytique du nano-argent dans l'eau de la douche , shampooing ;
- sprays désinfectant ;

- appareils électroménagers, et autres appareils domestiques, revêtements par des NP d'argent de matériaux métalliques : réservoirs métalliques d'aspirateurs sans sac, machines à laver, parois de réfrigérateurs, sèche-cheveux, fers à friser, machine à laver le linge diffusant du nano-argent de lavage et rinçage ; éléments de climatiseurs : filtration ;
- matériaux en contact avec des denrées alimentaires ; plastiques d'emballage alimentaire ou d'objets devant avoir des vertus biocides comme les planches à découper, les plans de travail et de découpe ;
- dans les BTP, les nanoparticules d'argent sont utilisées pour leurs propriétés antibactérienne ou antifongique dans les revêtements de sols, le traitement du bois, ou encore dans les interrupteurs électriques antibactériens ;
- touches d'appareils mobiles ou d'ordinateurs (Samsung notamment), micros Sony, rampes de métro ;
- autres traitements de surface : robinets de cuisines et de salles de bain, jouets et poussettes d'enfants, bijoux, montres, couverts ;
- médecine, santé, pharmacie : produits désinfectants pour hygiène féminine ; produits désinfectant destinés à être apposés sur les préservatifs contre les maladies sexuellement transmissibles ; pansements ; amalgames et ciments dentaires ; l'argent colloïdal accélère la cicatrisation des brûlures et des blessures, et favorise la régénération osseuse et tissulaire ; il stimule le système immunitaire ;
- purification de l'eau : employé dans les membranes pour la filtration.

Autres propriétés

Les Ag-NP présentent aussi un grand intérêt en raison de propriétés physiques, chimiques et biologiques uniques par rapport à celles de leurs structures macroscopiques. Il s'agit en particulier d'une haute conductivité électrique et thermique, d'une grande stabilité chimique, d'une grande surface, et d'un comportement intéressant en optique non linéaire. Elles possèdent aussi des propriétés catalytiques. Toutes ces propriétés sont mises en valeur :

- pour la préparation d'encre ; l'encre argentée *Nano Argent Printing* crée une gamme de couleurs structurelles ; des nanoparticules d'argent imprimées par jet d'encre sur des feuilles de polymère à motifs constituent un moyen de créer des timbres de sécurité pour l'authentification de documents ;
- en microélectronique : par utilisation en pansements ou dispositifs médicaux pour leurs effets anti-inflammatoires ou anti-infectieux, mais avec des risques de thrombose, notamment ; par miniaturisation des composants microélectroniques jusqu'aux tailles nanométriques (on devrait parler alors de micro-nanoélectronique et même de nanoélectronique !). On trouvera des applications dans le domaine des composants semiconducteurs et tous les secteurs applicatifs : énergie, transports et santé ;

- en imagerie médicale : comme agents de contraste pour la RMN , et en imagerie optique de super résolution, pour observer des biomolécules individuelles et suivre les réponses cellulaires. Ainsi le marquage des cellules cancéreuses facilite le diagnostic et permet les traitements localisés après application d'agents physiques tels que la chaleur (théranostique : pratique associant imagerie et traitement localisé).

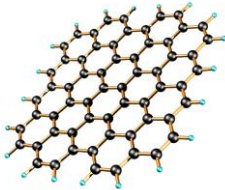
Risques associés à l'utilisation de Ag-NP en santé-environnement (toxicologie, écotoxicologie).

La consommation d'argent conventionnel (macroscopique) à dose modérée est considéré comme peu toxique pour l'homme et les animaux à sang chaud. A forte dose, il peut devenir toxique et être à l'origine d'une affection caractéristique : l'argyrisme qui se reconnaît facilement car elle provoque une coloration métallique de la peau. Celle-ci, sur les parties découvertes, prend une teinte gris-ardoise, gris brun ou bleutée, coloration qui était dite définitive mais que de nouvelles techniques laser permettent de contrôler.

Mais la coloration n'est qu'un effet secondaire des conséquences de l'argyrisme. En effet, il est également reconnu qu'elle s'accompagne de conséquences plus graves comme : un état végétatif persistant, des lésions cérébrales, des convulsions, et qu'elle peut aussi aller jusqu'au décès de la personne atteinte.

Annexe 5 : Le Graphène

Pour cette annexe, le choix des rédacteurs s'est porté sur le graphène, car il représente une morphologie présente dans le monde nano différente de celles des nanoparticules d'argent et, surtout, en raison de ses applications nombreuses et des multiples recherches en cours.



GRAPHENE

Nanomatériau du futur

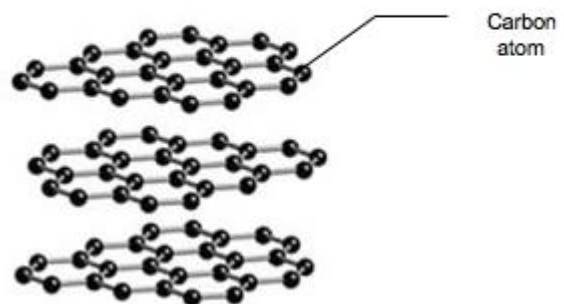
Isolé pour la 1^{ère} fois en 2004 par André Geim et Konstantin Novoselov, récompensés par un prix Nobel en 2010. C'est un matériau exceptionnel qualifié de « matériau du XXI^e siècle ». Très léger, imperméable y compris vis-à-vis de tous les gaz, inerte chimiquement, transparent, flexible, doué d'une résistance extraordinaire (100 à 300 fois plus résistant à la rupture que l'acier), excellent conducteur de la chaleur et de l'électricité, doué de propriétés modulables : pratiquement tous les secteurs industriels sont concernés.

Préparation du 1^{er} échantillon

A partir du graphite qui est constitué d'un empilement de plans d'atomes de carbone placés aux sommets d'un réseau hexagonal ressemblant à une structure en nid d'abeilles.



Structure of Graphite



Ces plans sont liés les uns aux autres par des interactions faibles (van der Waals). Ils sont facilement exfoliables, c'est-à-dire que l'on peut facilement les séparer. Ainsi les deux découvreurs ont pu arracher les feuillets en utilisant un ruban adhésif. Une fois ainsi séparés de leur matrice graphite, ces feuillets peuvent être étudiés directement ou fixés sur de nouveaux substrats.

Fabrications industrielles

La méthode ci-dessus ne permet évidemment pas de fabriquer des quantités de graphène à l'échelle industrielle. Pour cela on a élaboré des procédés plus efficaces :

1) Extension de la méthode originale à partir du graphite mais après dispersion de celui-ci dans un solvant et utilisation d'une source d'énergie convenable (ultrasons, radiations micro-ondes ...).

On obtient ainsi une exfoliation plus avancée du graphite. C'est le procédé le plus économique. En 2012, la société XG Sciences utilisant cette méthode et une activation microonde préparait 80 T/an de graphène.

2) Dépôt chimique en phase vapeur (CVD).

Cette méthode avait déjà été développée pour produire industriellement les nanotubes de carbone. Elle consiste à décomposer à 500-1000°C un hydrocarbure gazeux à la surface d'un catalyseur métallique (le cuivre par exemple). L'hydrocarbure se décompose en Carbone qui s'organise spontanément en graphène.

Les chercheurs du Massachusetts Institute of Technology (Capon et al.) ont mis au point en 2018 une technique de production de longues bandes de graphène, vraisemblablement une première étape vers la production industrielle de ce matériau révolutionnaire.

3) Graphitisation thermique (dite d'Épitaxis).

La matière première est ici du carbure de silicium, semi-conducteur thermique, qui est chauffé à 1000 °C, ou sous la pression d'un flux d'argon ; on observe un enrichissement en carbone à la surface (le silicium s'évaporant par sublimation) tandis que les atomes de carbone se réarrangent en graphène uni ou multicouches. (C'est le procédé le plus onéreux)

Dérivés et substituts du graphène

Comme tout produit chimique, le graphène peut entrer en réaction et conduire à de nouveaux matériaux, ou permettre de revenir au graphène lui-même, ou encore servir de modèle à partir d'autres éléments. On trouve ainsi :

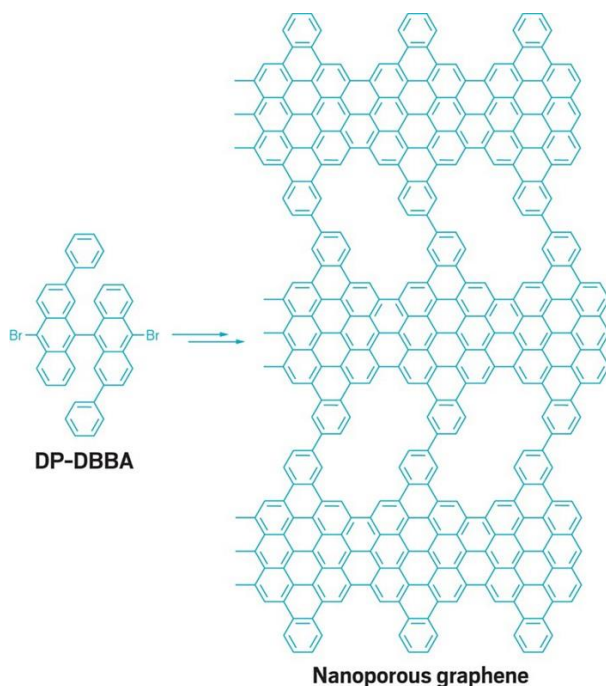
- l'oxyde de graphène ;
- le graphane, obtenu par hydrogénation du graphène et qui pourrait être utilisé pour le stockage de l'hydrogène ;
- le graphyne, après formation de triple liaisons ;
- le silicène, où le silicium remplace le carbone ;
- le sulfure de molybdène.

L'oxyde de graphène est celui qui, pour le moment, est le plus intéressant. Obtenu facilement par oxydation du graphène, on peut ensuite l'exfolier facilement après dispersion dans un solvant. Les feuillets obtenus peuvent alors être réduits chimiquement conduisant à

des feuillets de graphène conducteurs et de grande surface spécifique : c'est là une variante meilleur marché de la méthode directe d'obtention du graphène.

Une nouvelle méthode de réduction a été récemment publiée par des chercheurs de l'université technologique de Delft. Elle consiste à utiliser une bactérie imprimée en 3D, la bactérie *Shewanella oneidensis* (utilisée également pour la production d'AgNP. voir *supra*), qui réalise cette réaction dans une solution nutritive. La méthode permet également de procéder à des réductions plus ou moins avancées et donc de disposer de matériaux plus ou moins oxygénés.

Nouvelle méthode chimique ascendante (bottom-up)



Par synthèse chimique, il devient possible d'obtenir des graphènes nanoporeux, semi-conducteurs, et dont les trous sont positionnés précisément.

Pour cela, à partir de diphenyl-10,10'-dibromo-9,9'-bianthracène ou DP-DBBA, les chercheurs subliment le DP-DBBA sur un substrat en or sous ultraviolette, où il polymérise à environ 200 °C. Un chauffage supplémentaire à 400 °C amène le polymère résultant à se cycliser et à se déshydrogéner pour former des nano-rubans de graphène à bords dentelés.

Application des méthodes de fonctionnalisation des nanotubes de carbone :

- soit en créant de nouvelles liaisons covalentes, mais les propriétés d'origine peuvent changer ;
- soit en profitant des liaisons non covalentes pour réaliser des assemblages supramoléculaires avec les feuillets et des molécules intéressantes, en surface ou entre les couches. Ces assemblages sont parfois instables mais les propriétés du matériau d'origine sont généralement conservées.

Utilisation du Graphène et de ses dérivés

Rappelons les propriétés exceptionnelles du graphène :

- mécaniques, 100 à 300 fois plus résistant à la rupture que l'acier ;
- électriques, plus conducteur que le cuivre, plus rapides que le silicium (les électrons parcourent la même distance 100 fois plus vite que dans le silicium) ;
- optiques, transparence exceptionnelle, très faible absorption des photons (électrodes transparentes) ;
- légèreté et imperméabilité ;

Ces propriétés permettent d'espérer les applications suivantes :

Fabrication de nouveaux produits électroniques, rapides, flexibles, résistants, comme le papier électronique et des dispositifs de communication enroulables. Ecrans tactiles souples pour téléphones portables et tablettes, remplaçant plus performant que l'oxyde d'indium-étain utilisé aujourd'hui (cassant, rare, cher, toxique). Résistant aux traitements chimiques, il se connecte électriquement plus facilement. Encres conductrices (impression des circuits électriques sur des tissus).

Transistors

Pas encore totalement opérationnel en ce domaine, car une des phases pour obtenir un transistor est l'existence d'une bande interdite qu'il ne possède pas. Mais réalisable par intégration de particules d'étain conduisant à des transistors qui deviennent supraconducteurs.

Ce sera davantage dans l'électronique rapide que le graphène sera intéressant ; la mobilité des électrons en fait des composants excellents.

Le graphène correspond aux hautes fréquences, ce qui concerne :

« les applications sans fil, les télécommunications, le numérique haut débit, les communications satellites, les radars courtes et longues portées, la photo-détection pour l'astrophysique ». La miniaturisation facile conduit à une électronique haute fréquence performante. Utilisable pour les systèmes de détection des pare chocs voitures avec respect automatique des distances de sécurité.

A long terme, information quantique : la SPINTRONIQUE qui utilise le spin des électrons pour stocker l'information.

Matériau du futur

Excellent additif pour les polymères du futur ! Renforce les polymères, les rend conducteurs, améliore leur tenue au feu, diminue leur perméabilité à divers composés.

Aéronautique : avions moins lourds en mélangeant le graphène à la résine des matériaux composites de l'aéronautique. Autre objectif : doper la conductivité des composites par le graphène (foudre !)

Matériau nano-poreux le plus léger au monde : Traitement des marées noires. Les chimistes de Shanghai développent un aérogel de graphène, de densité $d=0,16 \text{ mg/cm}^3$, soit $1/6^{\text{ème}}$ de la densité de l'air.

Production de l'aérogel de graphène : lyophilisation d'une solution de nanotubes de carbone et de grands films d'oxyde de graphène ; cet aérogel absorbe 900 fois son poids en hydrocarbures (1g absorberait 68,8g de matière organique), il peut être utilisé pour traiter des pollutions et la purification de l'eau et de l'air.

Autres propriétés :

- support de catalyseur,
- absorption du son en acoustique ;
- capteurs d'une grande sensibilité capable de détecter 1 molécule parmi 1 milliard :
 - mesure de la pollution urbaine,
 - mesures de polluants en sortie des turbines d'avion,
 - détection des agents neurotoxiques (sarin, etc.),
 - analyse de l'air expiré par des patients : diagnostic du cancer du poumon, de la tuberculose, par détection d'une protéine spécifique (couplé à un spectromètre de masse),
- amélioration de la désalinisation de l'eau de mer. Membrane dotée de trous minuscules laissant passer l'eau mais non les ions (osmose inverse) ;
- lentilles de contact pour détecter les rayonnements IR : lunettes à vision nocturne, détection de substances diverses, etc.

Applications dans le domaine de l'énergie.

Amélioration des performances des batteries Lithium-ion :

- augmentation de la conductivité des électrodes enrichies en graphène ;
- meilleur stockage des ions Li^+ que par le graphite, utilisé généralement, d'où : quantité d'énergie emmagasinée multipliée par 10, et durée de vie de la batterie passant de 1000 à 10 000 cycles de charge/décharge.

Chargeurs instantanés, grâce aux supercondensateurs (application énergétique la plus avancée)

Les supercondensateurs : 2 électrodes séparées par un liquide électrolyte où circulent des ions qui se fixent puis se détachent de la surface poreuse des électrodes au gré des charges et des décharges : le remplacement du charbon en poudre par le graphène augmente la surface de contact, et accroît la capacité de stockage des ions :

- recharge d'un téléphone en quelques secondes ;
- excellent dispositif pour les véhicules électriques : charge et décharge en quelques minutes, un million de fois sans perte de capacité ; le plus faible stockage de l'énergie (3 à 4 Wh/kg au lieu de 30 à 40) est compensé par la rapidité des charges, aux arrêts des bus par exemple, chaque charge permet des courses de plusieurs km ; recharge aussi au freinage ;
- accroissement de la performance des véhicules demandant une décharge rapide : chariot élévateur, portes d'avion.

Electrodes de cellules solaires : excellent matériau pour convertir la lumière en électricité.

Amélioration des piles à combustible

Rappelons que ces piles fabriquent de l'électricité avec simultanément une oxydation de l'hydrogène sur une électrode et une réduction de l'oxygène de l'autre :

- la dissociation de l'hydrogène sur catalyseur au platine est améliorée par structuration de l'électrode avec du graphène ;
- et le stockage de l'hydrogène est plus facile avec le graphène.

Nanomatériau biocompatible et bio-stimulant

Dès 2012 le graphène a été décrit comme biocompatible en raison de la tolérance des cellules à son contact. De plus, il stimule la croissance des cellules vivantes. Ces propriétés s'expliquent, vraisemblablement parce qu'il présente une rigidité voisine de celle des cellules qui épousent étroitement sa surface ; applications :

- croissance des neurones, meilleure qu'avec des supports classiques ; possibilité d'étudier les phénomènes cellulaires électriques (suivi de l'activité électrique des neurones),
- activation de la cicatrisation (pansement directement applicable, « intelligent » car capable donner des informations sur l'évolution d'une infection).

En médecine, vers des thérapies ciblées

Le graphène a la propriété de s'accumuler dans les tumeurs : en greffant des NP d'or sur du graphène on rend visibles les cellules cancéreuses par imagerie photoacoustique. De plus, la lumière permet de chauffer spécifiquement les NP provoquant la destruction de ces cellules.

Applications au quotidien

- ***Vitres qui se nettoient toutes seules*** En ajoutant du graphène à une couche mince d'oxyde de titane nano-poreux on obtient un film qui possède la plus haute activité photo-catalytique enregistrée dans un film mince et transparent. La lumière du soleil détruit les polluants organiques réalisant ainsi un auto-nettoyage des vitres.

- **Première veste au graphène**



La société Volleback commercialise une veste au graphène au prix de 595 €. C'est une **veste réversible** dont une des faces, gris métallisée, est recouverte d'une membrane en graphène. Cette veste possède la souplesse du nylon associée aux exceptionnelles propriétés conductrices du graphène. Le tissu est étanche à l'eau. Il est « respirant », antistatique, hypoallergique, bactériostatique (il limite ainsi la croissance bactérienne source de mauvaises odeurs). L'interaction du graphène avec le corps et avec l'environnement extérieur est différent. La veste, portée par la personne côté graphène, peut ainsi réguler la température corporelle de 2 °C en moyenne. La veste peut devenir un radiateur, chauffée au préalable au soleil ou sur un radiateur avant de l'enfiler (côté graphène). La veste est un excellent conducteur de l'électricité !

- **Des baskets hautes performances**

La marque britannique Inov-8 vient de mettre au point des chaussures de sport haute performance appelées G-series.



Les semelles de ces baskets contiennent du caoutchouc enrichi en graphène. Ces chaussures sont plus résistantes et plus élastiques que les baskets classiques :

- 50% plus résistantes (jusqu'à 1600 km de course) ;
- 50% plus élastiques que les semelles en caoutchouc classiques.

Elles s'adaptent à toutes les conditions climatiques.

Toxicité du graphène

On manque encore d'informations pour apprécier la dangerosité du graphène qu'il faut connaître à différents niveaux : vis-à-vis de l'environnement, des chercheurs et ouvriers, mais aussi lors de l'usure dans le temps de ce nanomatériau.

Deux caractéristiques sont à surveiller : le rôle de la grande surface spécifique, et le percement éventuel des membranes des cellules de la peau, du poumon, et des cellules immunitaires en raison de la présence de bords pointus sur les feuillets. Après sa pénétration et à l'intérieur des cellules, il peut déclencher une réponse immunitaire ou perturber la structure et les fonctions des cellules.

L'oxyde de graphène est plus toxique que le graphène lui-même : ce dernier n'est pas toxique pour l'ADN alors que l'oxyde est toxique. En 2015 il a été montré que le graphène pourrait remplacer les métaux lourds dans les dots. La non toxicité du « graphène quantum dot » peut alors être mise à profit pour transporter des protéines (insuline par exemple).

Bibliographie relative aux annexes 2, 3, 4 et 5 :

Généralités

Les Nanotechnologies, par-delà l'« indéfinissabilité » ; Philosophia Scientiae, 23/1/2019 [en ligne].

Les nanoparticules, la synthèse de l'Association Santé Environnement France (ASEF), 30 mai 2017.

Les nanosciences et les nanotechnologies, BENYAHIA Farid et BRUNO Bernard, Edition de l'Office des Publications Universitaires (OPU) 2015.

Les nanotechnologies : un nouveau paradigme. Les cahiers de l'ANR (juillet 2012)

Nanomatériaux manufacturés. Plaquette de l'INRS (juillet 2018)

Le site <http://veillenanos.fr> , édition de l'Association de Veille et d'Information Civique sur les Enjeux des Nanotechnologies et des nanosciences (AVICENN), fournit de nombreuses informations, actualisées, sur les nanotechnologies et les nanosciences.

Définitions et réglementation

Communication de la Commission au Parlement Européen, au conseil et au Comité économique et social européen. 2^{ème} examen réglementaire relatif aux nanomatériaux ; Bruxelles le 3/10/2012. COM (2012) 572 final.SWD (2012) 288 final

Recommandation 2011/696/CE de la commission, JO L275, du 20/10/2011, où il est écrit « la Commission procédera au réexamen de la définition en 2014 »

Towards a review of the EC Recommendation for a definition of the term "nanomaterial" - Part 1: Compilation of information concerning the experience with the definition, JRC, mars 2014

Towards a review of the EC Recommendation for a definition of the term "nanomaterial" - Part 2: Assessment of collected information concerning the experience with the definition, JRC, septembre 2014

Towards a review of the EC Recommendation for a definition of the term "nanomaterial": Part 3: Scientific-technical evaluation of options to clarify the definition and to facilitate its implementation, JRC, juillet 2015

JRC Science for policy report. An overview of concepts and terms used in the European Commission's definition of nanomaterial. RAUSCHER Hubert, ROEBBEN Gert, MECH Agnieszka, GIBSON Peter, KESTENS Vikram, LINSINGER Thomas, RIEGO SINTES Juan. EUR

Scientific and Technical Research Reports ; kjna29647enn.pdf Publications Office of the European Union (2019) ISBN: 978-92-79-99660-3 (online) ;ISSN: 1831-9424 (online) DOI: 10.2760/459136 (online)

Production

Nanotechnology for Dummies,Wiley, 2nd Edition. Earl Boysen, Nancy C. Muir, Desiree Dudley, Christine Peterson. ISBN : 978-0-470-89191-9 (août 2011)

Nanotechnologies - Les défis de l'avenir ; Marco Casella ; Éditeur: Marco Casella ; Sept 30, 2015. ISBN: 9788893156257

Les réalités industrielles dans le domaine des nanomatériaux en France. Analyse de la réalité du poids des nanomatériaux dans la filière industrielle concernée - Direction Générale de la Compétitivité de l'Industrie et des Services (2012)

<http://www.entreprises.gouv.fr/files/files/guides/realites-industrielles-nanomateriaux-france.pdf>

Nanomaterials: A Guide to Fabrication and Applications édité par Sivashankar Krishnamoorthy (2015), by CRC Press -ISBN 9781466591257 - CAT# K20504;

Le Safe by design, ou la volonté de limiter les risques liés aux Nanos ; dossier nanomatériaux, entre défis et précaution, la science avance. Environnement et Technique, N° 325, du 13/05/2013. Décryptage sur Veillenanos.fr, 2012-2013.

Nanomaterials - European Commission;

http://ec.europa.eu/environment/chemicals/nanotech/index_en.htm

La sphère, usine à nanomatériaux ; Marie-Paule Pileni ; Dossier pour la Science, N° 41, 01 octobre 2003.

Nanomatériaux synthétiques : impact et aspects de sécurité : Fonds national suisse de la recherche scientifique, Programme National de Recherche (PNR 64). Livre blanc, février 2017.

Développons les nanomatériaux. Fabrication, opportunités, et gestion du risque ; Sophie Carenco, Editions Rue d'Ulm (2012) ; collection « Sciences durables ».

Les nanosciences t.2, nanomatériaux et nanochimie ; P.Houdy, C.Brechignac, M.Lahmani, Edr. Belin, 2ème édition, Janvier 2012.

Design de particules/ procédés d'intégration ; Safer-by-design, CEA-Tech-PNS (19/04/2017)

Nanomatériaux : métrologie et caractérisation tout au long du cycle de vie ; INERIS, fiche nanosécurité,-2015-v2-1444209114.pdf.

Nano-enhanced industrial materials : Building the next European industrial revolution ; EUON, 14 mars 2018.

Cordis results pack on nano-enhanced industrial materials ; European Commission, a thematic collection of EU-funded Research innovation results , Janvier 2019.

Usages et applications

Nanomaterials and its Potential Applications K. Arivalagan, S. Ravichandran , K. Rangasamy and E.Karthikeyan, International Journal of ChemTech Research CODEN(USA): IJCRGG ISSN : 0974-4290 Vol. 3, No.2, pp 534-538, April-June 2011

Applications of Nanomaterials, Edited by Ramesh S. Chaugule and Shrikant C. Watawe (2013) American Scientific Publishers -ISBN: 1-58883-181-7

Nanotechnologies for biology and medicine ; G.A.Silva, Springer, 2012

Handbook of nanomaterials ; R.Vajtai, Springer, 2012.

Nanomaterials: A Guide to Fabrication and Applications édité par Sivashankar Krishnamoorthy (2015), by CRC Press -ISBN 9781466591257 - CAT# K20504;

Nanotechnology: Benefits and Application - National Nanotechnology Initiative <http://www.nano.gov/you/nanotechnology-benefits>

Les nanomatériaux dans notre vie quotidienne ; European Union Observatory for nanomaterials

Nanomateriaux dans le BTP : quels bénéfices pour quels risques ? Batiactu, Newsletter, 01/06/2018.

Nanomatériaux dans le secteur de l'ameublement : état des lieux 2012 ; Fleur Van Broekhuizen, Rapport IVAM-UvA BV, (30/05/2012)

Nanotechnology Products and Applications (

Environmental Applications of Nanomaterials: Synthesis, Sorbents and Sensors 2nd Edition Edited by: Glen E Fryxell and Guozhong Cao (2012), by World Scientific Publishing Co Pte Ltd - ISBN: 978-1-84816-803-9;

Nanomatériaux : applications industrielles ; CEA-Tech, Plate-formeNano Sécurité, PNS (27/03/2017).

Nanotechnologies et nanomatériaux en alimentation ; ANALYSE, Centre d'études et de prospective, Ministère de l'agriculture et de l'alimentation ; N° 120 , mai2018.

Applications of nanomaterials in water treatment and environmental remediation
Ghasemzadeh, G., Momenpour, M., Omid, F. et al. Front. Environ. Sci. Eng. (2014) 8: 471-10.1007/s11783-014-0654-0

Nanomaterials in Energy and Environmental Applications edited by Junhui He (2016), by Pan Stanford CRC Press- ISBN 9789814463782 - CAT# N11092;

Les nanomatériaux et leurs applications pour l'énergie électrique - Coll. EDF R&D ; édité par Didier Noël (2014) -Tech & Doc Lavoisier;

Dossier Nano et Alimentation ; sur Veillenanos.fr, mai 2013.

Les nanotechnologies dans le textile ; tisfnouvellesnanotechnologies (10/07/2015)

Nanomatériaux dans l'automobile ; J-J.Perrier, UP'magazine , 28 juillet 2016

Nouveaux nanomatériaux pour la fabrication d'électrodes flexibles transparentes ; Anthony Cabos, Thèse, Science des matériaux [Cond-mat.mtri-sci], Université de Grenoble, 2017.