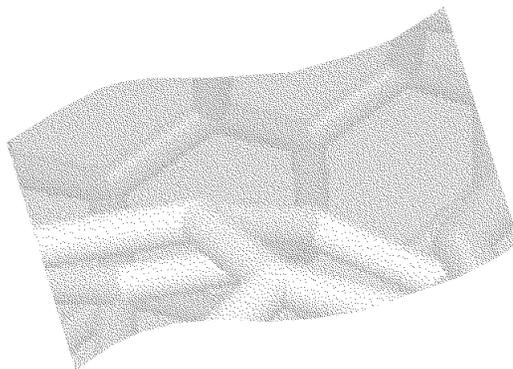


Les nanoparticules

Connaissances actuelles sur les risques
et les mesures de prévention
en santé et en sécurité du travail



ÉTUDES ET RECHERCHES

Claude Ostiguy
Gilles Lapointe
Luc Ménard
Yves Cloutier

Mylène Trottier
Michel Boutin
Monty Antoun
Christian Normand

R-455

RAPPORT





Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

NOS RECHERCHES *travaillent pour vous !*

MISSION

- ▶ Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes.
- ▶ Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.
- ▶ Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

POUR EN SAVOIR PLUS...

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour. De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement.

www.irsst.qc.ca

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par l'Institut et la CSST.

Abonnement : 1-877-221-7046

IRSST - Direction des communications
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : 514 288-1551
Télécopieur : 514 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca
Institut de recherche Robert-Sauvé
en santé et en sécurité du travail,
mars 2006

Les nanoparticules

Connaissances actuelles sur les risques et les mesures de prévention en santé et en sécurité du travail

Claude Ostiguy, Direction des opérations, IRSST
Gilles Lapointe, Répertoire toxicologique, CSST
Luc Ménard, Direction de la prévention inspection, CSST
Yves Cloutier, Hygiène du travail, IRSST
Mylène Trottier, Proximeduc
Michel Boutin, Services et expertises de laboratoire, IRSST
Monty Antoun, Centre de documentation, CSST
Christian Normand, NanoQuébec

ÉTUDES ET RECHERCHES

RAPPORT

Avis de non-responsabilité

L'IRSST ne donne aucune garantie relative à l'exactitude, la fiabilité ou le caractère exhaustif de l'information contenue dans ce document. En aucun cas l'IRSST ne saurait être tenu responsable pour tout dommage corporel, moral ou matériel résultant de l'utilisation de cette information.

Notez que les contenus des documents sont protégés par les législations canadiennes applicables en matière de propriété intellectuelle.

Cliquez recherche
www.irsst.qc.ca



Cette publication est disponible
en version PDF
sur le site Web de l'IRSST.

Cette étude a été financée par l'IRSST. Les conclusions et recommandations sont celles des auteurs.

CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSST

**Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document
ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.**

SOMMAIRE

De nouveaux matériaux aux propriétés uniques

Une nouvelle révolution industrielle s'amorce autour des nanotechnologies. L'engouement, maintenant planétaire, se traduit par des investissements annuels de plusieurs milliards de dollars en recherche et développement (R-D). Dans un contexte où les technologies actuelles permettent de manipuler la matière et de synthétiser des produits à l'échelle atomique, les nanoparticules démontrent des propriétés totalement différentes des produits de même composition mais de plus forte taille. L'ère des nanomatériaux et des nanotechnologies nous promet des développements et des percées scientifiques majeures qui affecteront de façon permanente le quotidien de chacun dans un avenir rapproché. Plusieurs de ces produits sont déjà utilisés et de nombreux organismes estiment un marché mondial annuel de l'ordre de 1 000 milliards de dollars américains dès 2015. Bienvenue dans le nanomonde où tout se passe à l'échelle du nanomètre (nm), soit le milliardième de mètre (10^{-9} m).

Les nanotechnologies couvrent un large domaine multidisciplinaire où les activités de recherche et d'implantation industrielle se sont développées extrêmement rapidement au niveau mondial au cours de la dernière décennie. Des physiciens, chimistes, biologistes, ingénieurs, électroniciens et divers spécialistes des matériaux, de procédés et d'applications travaillent conjointement sur des objets de dimensions nanométriques. Les nanoparticules peuvent être produites par toute une série de procédés chimiques, physiques ou biologiques parmi lesquels certains sont totalement nouveaux et innovateurs alors que d'autres existent depuis fort longtemps.

En effet, de nouvelles technologies permettent de construire des matériaux, atome par atome, ce qui leur confère souvent des propriétés fort différentes des matériaux usuels. Les nanoparticules et les nanotechnologies ne représentent pas uniquement une autre étape vers la miniaturisation. À cette échelle, le comportement des particules est dominé par les effets quantiques. Celles-ci peuvent être confinées dans une petite structure, présenter de grandes fractions surfaciques et démontrer toute une série de phénomènes et de propriétés uniques, non rencontrés chez les matériaux de plus grande taille.

Une synthèse des connaissances existantes s'impose

L'objectif principal de ce bilan consiste à produire une synthèse des connaissances scientifiques actuelles sur les nanoparticules en portant une attention particulière aux risques à la santé et aux moyens de prévention de l'exposition des travailleurs québécois aux nanoparticules produites selon de nouvelles approches. Cette revue inclut les nouvelles nanoparticules (nanotubes de carbone, fullerènes, puits quantiques, nanopigments de dioxyde de titane, certains métaux de dimensions nanométriques) mais exclut les produits de dimensions nanométriques issus de la combustion lors de différents procédés industriels (émissions de moteurs diesel, fumées de soudage, fumées de divers procédés industriels) de même que les produits de dimensions nanométriques déjà fabriqués à grande échelle telles les fumées de silice.

Le développement de nouveaux produits

La recherche visant la production, la mise en marché et l'utilisation de nouveaux nanomatériaux est excessivement importante et représente des objectifs stratégiques de développement économique durable, notamment en Asie, en Europe, aux États-Unis, au Canada et au Québec. Les utilisations potentielles des nanoparticules sont à prévoir dans des secteurs d'activités très diversifiés allant du domaine biomédical à l'électronique, en passant par la métallurgie, l'agriculture, le textile, les revêtements, les cosmétiques, l'énergie, les catalyseurs, etc. Des matériaux anti-corrosion, des vitres

autonettoyantes, des médicaments délivrés directement au site atteint ou des peintures anti-graffitis ne représentent que quelques exemples des applications possibles.

Des centaines de travailleurs québécois déjà potentiellement exposés

Le Québec compte environ 200 professeurs-chercheurs actifs dans ce domaine et plus de 1000 étudiants répartis dans presque toutes les universités et certains cégeps ainsi que dans plusieurs centres de recherche. La majorité de ces personnes sont potentiellement exposées à des nanoparticules. Environ une quarantaine d'entreprises québécoises oeuvrent actuellement dans la production des nanomatériaux ou sont en phase de démarrage, ce qui est quatre fois plus qu'il y a deux ans à peine. De plus, il faut tenir compte que le Québec importe des nanoparticules dans différents domaines, dont le textile, où des travailleurs-utilisateurs sont déjà exposés.

Les principaux effets à la santé

Quoique la R-D visant le développement de nouveaux produits, l'implantation industrielle et la mise en marché soit en ébullition depuis plus d'une décennie, les efforts de recherche visant la compréhension des effets sur la santé suite à des expositions professionnelles ou des risques que posent les nanoparticules à la sécurité du travail sont beaucoup moins avancés. Néanmoins, un certain corpus de connaissances démontre clairement une plus grande toxicité des particules nanométriques comparativement aux particules plus grosses, de dimensions micrométriques et ce, pour une même substance. Ces données soutiennent ainsi certaines recommandations de traiter les nanoparticules d'une certaine substance comme un nouveau produit ayant sa propre toxicité.

La principale voie d'absorption en milieu de travail demeure la voie respiratoire, comme pour les autres poussières. Les études toxicologiques démontrent clairement que la très petite taille des nanoparticules est un élément-clé au niveau de la toxicité, surtout au niveau des particules non ou peu solubles. Premièrement, le site de déposition pulmonaire variera beaucoup en fonction de la granulométrie de la particule. Ainsi, aucune particule de 1 nm n'atteindra les alvéoles pulmonaires, le tout se déposant au niveau des sites supérieurs des poumons. Les particules de 5 nm se déposeront de façon relativement uniforme au niveau du nez et du pharynx, de la trachée et des bronches et finalement au niveau des alvéoles. Les nanoparticules de 20 nm se déposeront à plus de 50 % au niveau alvéolaire. Deuxièmement, les études toxicologiques ont démontré que la toxicité d'une nanoparticule était reliée à la surface de la particule et non à sa masse. Troisièmement, les propriétés de surface, la capacité à induire des radicaux libres ou à libérer certains ions peuvent également influencer substantiellement sur la toxicité. Plusieurs effets pulmonaires ont été documentés dont la capacité de certaines nanoparticules à induire des granulomes pulmonaires. Les données actuellement disponibles semblent indiquer par ailleurs que l'absorption cutanée serait relativement limitée.

La translocation, c'est-à-dire la capacité à se déplacer vers d'autres sites dans l'organisme, est une autre caractéristique importante des nanoparticules insolubles. En effet, celles-ci réussissent à franchir l'épithélium pulmonaire et à se rendre aux sites interstitiels puis au système sanguin qui peut ainsi les distribuer partout dans l'organisme. Ces particules peuvent également se rendre directement au cerveau, entre autre, via le nerf olfactif pour les nanoparticules captées au niveau nasal. Les nanoparticules peuvent également franchir les barrières intestinales, cellulaires et placentaires. D'ailleurs, dans le domaine pharmaceutique, on fonde beaucoup d'espoirs thérapeutiques sur le fait que certaines nanoparticules peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique et pénétrer directement dans le cerveau.

Certaines nanoparticules modifient les paramètres sanguins et s'accumulent dans certains organes dont le foie et la rate. Par ailleurs, des études épidémiologiques démontrent une corrélation significative entre le taux de décès par maladies cardio-respiratoires et la teneur en particules de dimensions nanométriques lors d'épisodes de pollution atmosphérique.

L'évaluation quantitative du risque à la santé des travailleurs

Le manque important de connaissances scientifiques nous met en présence d'une grande incertitude relativement aux risques posés par les nanoparticules. Actuellement, quoique de nombreux effets toxiques aient été démontrés chez l'animal, une évaluation quantitative du risque sur l'un ou l'autre des nouveaux nanomatériaux est à peu près impossible à réaliser. Néanmoins, les recherches en toxicologie s'organisent et plusieurs résultats sont déjà publiés. Un rapport IRSST (Ostiguy *et al.*, 2006) regroupe le détail de l'ensemble des connaissances toxicologiques répertoriées spécifiques aux nanoparticules.

La synthèse des nanoparticules

Les nouvelles nanoparticules sont principalement synthétisées selon quatre grandes approches : en phase gazeuse, par déposition de vapeurs, par chimie des solutions et par broyage. Plusieurs procédés de production de nanoparticules sont relativement semblables aux procédés de production chimiques existants.

Les limites des connaissances actuelles

En regard de l'estimation des risques à la santé et à la sécurité du travail associés aux nanoparticules, les informations actuellement disponibles permettent de conclure que :

- ♦ les quatre principaux procédés de production peuvent conduire à une exposition professionnelle par voies pulmonaire, cutanée ou par ingestion;
- ♦ les procédés en phase vapeur offrent le plus grand potentiel d'exposition pendant l'étape de la synthèse des nanoparticules. Par contre, tous les procédés peuvent conduire à l'exposition du travailleur par les trois voies d'absorption pendant les étapes de récupération, d'ensachage et de manipulation des poudres qui sont souvent sous forme de nanoparticules agglomérées les unes aux autres;
- ♦ pour éviter l'agrégation des particules, plusieurs procédés auront une étape post-synthèse visant à modifier la surface de la particule, souvent en la recouvrant d'une autre substance organique ou inorganique; cette opération a un impact sur la toxicité de la nanoparticule;
- ♦ les outils actuels d'évaluation de l'exposition des travailleurs normalement utilisés en hygiène industrielle sont mal adaptés à l'application aux nanoparticules en milieu de travail. Il n'est actuellement pas possible d'estimer l'exposition des chercheurs, étudiants et travailleurs à partir de données de la littérature. Les quelques données disponibles suggèrent que les expositions peuvent être substantielles lors de la manipulation des poudres;
- ♦ les connaissances scientifiques actuelles sur la toxicité des nanoparticules sont insuffisantes pour pouvoir faire une évaluation quantitative du risque.
- ♦ à cause de leur grande surface spécifique, plusieurs nanoparticules offrent un important potentiel de réactivité pouvant conduire à des incendies ou des explosions et des mesures spécifiques de prévention doivent être mises en place afin d'éviter de tels événements.

D'ailleurs, plusieurs organismes de recherche en santé et sécurité du travail et en environnement, tels NIOSH et EPA aux États-Unis de même que le HSE en Angleterre ou l'INRS en France, réalisent actuellement des recherches afin de développer de nouvelles connaissances permettant éventuellement de faire des évaluations quantitatives de risque pour l'exposition des travailleurs.

Pour bien comprendre les effets de l'exposition aux nanoparticules chez l'homme, beaucoup de recherches sont requises. Elles devraient permettre d'élucider plusieurs lacunes majeures :

- a) les connaissances actuelles sur la toxicité et les voies d'absorption de ces produits sont très limitées;
- b) les outils permettant d'évaluer l'exposition professionnelle doivent être adaptés aux caractéristiques de mesure requis en fonction de la toxicité des nanoparticules;
- c) les expositions réelles doivent être mesurées;
- d) l'efficacité des moyens de contrôle et des équipements de protection personnelle doit être évaluée.

La prévention : un aspect essentiel à mettre en place

Le contrôle de l'exposition professionnelle aux nanoparticules comporte plusieurs inconnues. En effet, les approches existantes au contrôle par encoffrement ou la protection respiratoire lors de l'inhalation devraient être efficaces mais cette efficacité reste à démontrer. Le contrôle de l'exposition par ventilation à la source ou ventilation générale pose un défi puisque les nanoparticules ont plus tendance à se comporter comme un gaz qu'un solide. L'efficacité pratique de tels systèmes doit être documentée avec soin. Au niveau de la protection personnelle par voie cutanée, il n'existe presque pas de données. Des vêtements jetables de type Tyvek® sont recommandés dans un contexte où il est probable que les méthodes basées sur les autres équipements actuels de protection personnelle ne permettent pas une protection adéquate. Les cartouches filtrantes à haute efficacité devraient fournir une protection respiratoire efficace.

Même en l'absence de l'ensemble des connaissances requises pour l'évaluation du risque ou de l'efficacité des moyens de contrôle disponibles, plusieurs pays ont commencé à légiférer pour protéger les travailleurs d'expositions potentielles afin de prévenir le développement de maladies professionnelles. Jusqu'à ce que leurs effets sur l'environnement ou sur l'homme soient adéquatement documentés, des mesures de prévention strictes devraient être prises à titre de précaution afin de limiter l'émission de ces produits autant dans l'environnement de travail qu'à l'extérieur.

Conclusion

Alors que beaucoup de recherches sont en cours pour le développement et la mise en marché des nanoparticules, la recherche visant à évaluer les risques potentiels de ces produits pour les travailleurs en nanotechnologie n'en est qu'à ses débuts. Les informations actuellement disponibles suggèrent que ces produits puissent être toxiques et que les moyens actuels de protection puissent ne pas être aussi efficaces qu'on le croit. Au Québec seulement, NanoQuébec estime qu'environ 2000 personnes oeuvrent dans le domaine des nanomatériaux, principalement en milieu scolaire, faisant actuellement de ces gens, la plus importante population potentiellement exposée à ces matériaux. L'implantation industrielle s'accélère, le Québec comptant environ quatre fois plus d'entreprises qu'il y a deux ans à peine. Il faut aussi noter que des nanoparticules sont importées et que nous disposons de très peu d'informations sur les utilisations qui en sont faites de même que sur les conditions de mise en œuvre et l'exposition des travailleurs.

Suivis recommandés

L'implantation de mesures strictes de prévention doit être favorisée auprès de l'ensemble de ces clientèles afin de prévenir le développement de maladies professionnelles. L'évaluation des expositions professionnelles devrait être documentée. Un suivi régulier de l'évolution de la connaissance scientifique reliée à la toxicologie et à l'hygiène industrielle aurait avantage à être réalisé afin de pouvoir soutenir et informer efficacement le monde du travail québécois dans un objectif de prévention du développement de maladies professionnelles reliées aux nanoparticules.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	ii
1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS	3
3. METHODOLOGIE	3
4. TERMINOLOGIE, CLASSIFICATION, CARACTERISTIQUES ET PROPRIETES DES NANOPARTICULES	4
4.1 Terminologie	4
4.2 Classification	6
4.3 Caractéristiques et propriétés des nanoparticules	6
♦ Les fullerènes	6
♦ Les nanotubes de carbone	7
♦ Les nanofils	8
♦ Les nanomousses de carbone	8
♦ Les puits quantiques	8
♦ Les dendrimères	9
♦ Autres nanoparticules	9
4.4 Outils de caractérisation des nanoparticules	9
5. DÉVELOPPEMENT, PRODUCTION ET UTILISATION DE NANOPARTICULES	10
5.1 Efforts de recherche et de développement	10
♦ Les efforts de recherche au niveau mondial	10
♦ Les efforts de recherche au niveau nord-américain	11
♦ Les efforts de recherche au niveau canadien	12
♦ Les efforts de recherche au niveau québécois	12
♦ Les nanoparticules les plus étudiées	13
5.2 Procédés de fabrication	13
♦ Les procédés en phase gazeuse	14
♦ La synthèse par déposition de vapeurs	15
♦ La formation de colloïdes	15
♦ Les procédés mécaniques d'attrition	15
5.3 Applications des nanotechnologies	16

6. NANOPARTICULES ET EFFETS À LA SANTÉ	19
6.1 Risques à la santé reliés à des nanoparticules spécifiques	19
6.2 Particules de dimensions nanométriques et ultrafines	25
7. LES NANOMATÉRIAUX, LEUR COMPORTEMENT ET LEUR DÉTECTION DANS L’AIR	36
7.1 Définition	36
7.2 Formation et comportement des particules nanométriques ou ultrafines	37
♦ Diffusion	37
♦ Coagulation et agglomération	37
♦ Sédimentation gravitationnelle	38
♦ Resuspension	38
7.3 Détection des nanoparticules	38
♦ Appareils de mesure directe de la concentration	39
♦ Batteries à diffusion	40
♦ Compteurs de noyaux de condensation (CNC)	40
♦ Analyseurs de mobilité électrique	41
♦ Impacteurs en cascades	42
♦ Appareils de mesure directe de la surface	43
8. EXPOSITION AUX NANOPARTICULES	44
8.1 Potentiel d’exposition professionnelle lors de la synthèse de nanoparticules à l’aide de procédés conventionnels	44
8.2 Mesure de l’exposition professionnelle lors de la synthèse de nanoparticules à l’aide de procédés conventionnels	46
8.3 Exposition professionnelle lors de l’utilisation de nanoparticules	47
9. CONTROLE DE L’EXPOSITION	48
9.1. L’évaluation du risque	48
9.2. Stratégies de maîtrise des risques et du contrôle des nanoparticules	49
♦ Les techniques d’ingénierie	50
♦ Les moyens administratifs	52
♦ La protection personnelle	53
10. PRÉVENTION	55
10.1 Risques d’explosion	55
10.2 Prévention et lutte contre les incendies	56
10.3 Entreposage	56
10.4 Autres aspects de prévention	57

11. RÉGLEMENTATION ET RECOMMANDATIONS	58
11.1 Des règles d'éthique indispensables	58
11.2 Réglementation en Europe et dans les pays européens	58
11.3 Région Asie-Pacifique	59
11.4 Amérique du Nord	59
♦ Les États-Unis	59
♦ Le Canada	61
♦ Le Québec	61
12. PRINCIPAUX INTERVENANTS QUÉBÉCOIS	62
13. AXES POTENTIELS DE RECHERCHE	63
14. CONCLUSION	65
15. BIBLIOGRAPHIE	66
16. QUELQUES SITES WEB D'INTÉRÊT	78

1. INTRODUCTION

Le préfixe *nano* signifie un milliardième (10^{-9}). Donc, un nanomètre (nm) équivaut à un milliardième de mètre. La nanotechnologie s'intéresse à la création ou à la manipulation de particules et de matériaux ayant au moins une dimension nanométrique, normalement de moins de 100 nm, que ces matériaux soient produits à partir de l'organisation structurée de groupes d'atomes et de molécules ou par la réduction à l'échelle nanométrique de matériaux macroscopiques (Aitken *et al.*, 2004).

Quoique le développement des nanotechnologies soit une science multidisciplinaire très moderne, la fabrication, par la nature et par l'homme, de nanomatériaux date de temps immémoriaux. En effet, plusieurs structures naturelles, dont les protéines de même que le diamètre de l'ADN répondent à cette définition de nanomatériaux alors que les virus représentent les plus petits nano-objets naturels fonctionnels. Pour illustrer les ordres de grandeur en cause, soulignons que le diamètre d'une molécule d'ADN est de l'ordre de 2 à 12 nanomètres (nm), un globule rouge a un diamètre de 5 000 nm et un cheveu humain fait de 10 000 à 50 000 nm de diamètre (www.nano.gov). Les romains de l'ère pré-chrétienne introduisaient déjà des métaux ayant des dimensions nanométriques dans la fabrication de verrerie et une tasse décrivant la mort du roi Lycurgus (vers 800 BC) contient des nanoparticules d'or et d'argent, ce qui permet de la faire passer du vert au rouge foncé lorsqu'une source lumineuse est introduite à l'intérieur (Poole et Owens, 2003). Certaines colorations de peintures mayas, tout comme le lustre de poteries de la Renaissance italienne sont dus à l'introduction de nanoparticules métalliques (Ambassade de France, 2004). Les vitraux des grandes cathédrales de l'époque médiévale contiennent également des nanoparticules métalliques. La photographie, développée aux XVIII^e et XIX^e siècles est un exemple plus récent de l'utilisation de nanoparticules, ici constituées de particules d'argent sensibles à la lumière (Poole et Owens, 2003; Ratner et Ratner, 2003).

De nombreux produits de condensation, provenant souvent de processus de combustion tels les fumées diesel, les émissions de fourneaux industriels et les fumées de soudage contiennent également des nanoparticules à cause de leur faible granulométrie. Pour la seule année 1993, la synthèse de six millions de tonnes de noir de carbone de haute surface spécifique, réalisée par pyrolyse à la flamme, a produit du carbone poudreux de dimensions nanométriques (IARC, 1996). La combustion ou la pyrolyse à la flamme est également utilisée pour la production de masse de fumées de silice, de dioxyde de titane ultrafin et de métaux ultrafins, tous de dimensions nanométriques (Aitken *et al.*, 2004). De plus, la définition des nanoparticules basées sur leurs dimensions permet l'introduction des colloïdes et de sols utilisés depuis plus de cent ans. Faraday, en 1857, avait déjà décrit l'utilisation d'or colloïdal dans le cadre de ses expériences (Aitken *et al.*, 2004). Depuis, la science des colloïdes a beaucoup évolué. Les nouveaux colloïdes sont utilisés pour la production de métaux, d'oxydes et de produits organiques et pharmaceutiques. Avec une définition aussi large, il devient donc important de cibler l'objet de l'étude.

Richard Feynman, prix Nobel de physique 1965, spéculait dès 1960, sur les possibilités et le potentiel de matériaux nanométriques et sur le fait que la manipulation d'atomes individuels permettrait de construire de très petites structures dont les propriétés seraient très différentes des structures de même composition plus volumineuses. Avec les développements technologiques majeurs des dernières décennies, il est maintenant possible de manipuler des atomes un à un. Il a été démontré que ces structures ont effectivement des propriétés uniques, d'où l'intérêt de la recherche dans ce domaine, spécialement au cours de la dernière décennie. En fait, les articles décrivant les nanomatériaux peuvent être divisés en deux grandes catégories (Kohler et Fritzsche, 2004; Holister *et al.*, 2003) : a) ceux qui sont produits en assemblant des atomes individuels; c'est l'approche ascendante (*bottom-up*) b) ceux qui sont produits en subdivisant des matériaux en vrac à des dimensions nanométriques; c'est l'approche descendante (*top-down*). Dans un cas comme dans

l'autre, leurs dimensions sont plus petites que les longueurs critiques qui caractérisent la majorité des phénomènes physiques, ce qui leur confère des propriétés uniques.

Les nanomatériaux démontrent souvent des propriétés caractéristiques telles une force extraordinaire, des propriétés électriques, physiques ou chimiques insoupçonnées et totalement différentes de celles des mêmes produits ayant des dimensions plus importantes. Les domaines où les utilisations commerciales actuelles sont les plus importantes au niveau financier se situent au niveau du polissage mécano-chimique, des rubans d'enregistrement magnétiques, des écrans solaires, des supports catalytiques pour le secteur des transports, le bioétiquetage, les recouvrements électro-conducteurs et les fibres optiques. Les domaines biomédical et pharmaceutique, l'électronique, la métallurgie, l'agriculture, le textile, les revêtements, les cosmétiques, l'énergie et les catalyseurs sont d'autres secteurs où des applications sont en développement (www.Nano.gov/html/facts/appsprod.html). Roco (2004) considère que l'époque des nanotechnologies est déjà entrée dans sa seconde génération. La première génération portait sur les nanostructures passives telles les recouvrements, les nanoparticules, les métaux nanostructurés, les polymères et les céramiques. La génération actuelle porte pour sa part sur les nanostructures actives telles les transistors, les amplificateurs, les médicaments ciblés et les structures adaptatives.

Les nanoparticules et les nanotechnologies sont considérées comme l'objet de la prochaine révolution industrielle. La recherche y est en très forte croissance et tous les pays industrialisés y voient la possibilité de développements et des applications dans une multitude de domaines ainsi que des retombées économiques potentielles colossales. Les gouvernements de même que les grandes entreprises développent des plans stratégiques et investissent massivement en recherche. À titre d'exemples, l'Europe en a fait un de ses sept sujets prioritaires de recherche thématique et y investit 1,3 milliards d'euros pendant la période 2002-2006 (www.cordis.lu/nmp/home.html). Aux États-Unis, le *National Nanotechnology Initiative* (NNI) dispose d'un budget d'un milliard de dollars pour la seule année 2005 (www.nano.gov). Le gouvernement canadien construit actuellement un centre de recherche en Alberta, qui sera dédié uniquement aux nanotechnologies. Le gouvernement fédéral prépare également un plan national en nanotechnologies. Le Québec s'est doté de NanoQuébec pour favoriser le transfert et la mise en marché des applications développées en milieu universitaire et pour valoriser l'utilisation des nanotechnologies dans la recherche de solutions aux problèmes actuellement rencontrés par les entreprises du Québec dans tous les secteurs industriels (http://nanoquebec.ca/nanoquebec_w/site/index.jsp).

Malheureusement, une très faible proportion des recherches sur les nanoparticules s'intéresse aux risques à la santé et à la sécurité en milieu de travail de même qu'à l'environnement et à la santé des populations. Le champ des nanomatériaux et nanotechnologies est trop vaste, trop multidisciplinaire et évolue trop rapidement pour pouvoir être couvert de façon exhaustive. Néanmoins, le présent rapport, basé sur une revue de littérature s'étendant jusqu'en juin 2005, vise à dresser un portrait global des nanomatériaux et des nanotechnologies ainsi que leurs principales applications potentielles avec une emphase particulière sur la situation québécoise et les risques connus à la santé et à la sécurité pour les travailleurs de même que les aspects de prévention. L'évolution rapide des développements technologiques a déjà permis le démarrage d'une quarantaine d'entreprises de nanotechnologie au Québec (http://nanoquebec.ca/nanoquebec_w/site/index.jsp). Des efforts particuliers de transfert devront être mis en place afin de soutenir de façon efficace les entreprises et les différentes équipes de recherche québécoises dans les aspects de prévention d'atteinte à la santé et à la sécurité des travailleurs produisant ou utilisant ces substances.

2. OBJECTIFS

Les nanoparticules peuvent être produites par une série de procédés biologiques, chimiques ou physiques dont plusieurs sont connus depuis longtemps et d'autres utilisent de nouvelles technologies. La nanoscience peut être définie comme étant l'habileté de faire des choses – mesurer, voir, prédire et fabriquer – à l'échelle des atomes et des molécules et d'exploiter les nouvelles propriétés spécifiques à cette échelle. Les recherches actuelles visent la production de nouvelles nanoparticules qui démontrent des propriétés uniques.

L'objectif principal de l'étude consiste à dresser un bilan des connaissances scientifiques actuelles sur les nanoparticules produites en utilisant de nouvelles technologies ou en utilisant des technologies connues pour produire de nouveaux matériaux. Seule cette catégorie de particules nouvelles et différentes fera l'objet de la présente étude. Une emphase particulière sera portée à l'identification des risques à la santé et aux moyens de prévention à mettre en place afin de prévenir le développement de maladies professionnelles en milieu de travail québécois. L'étude vise également à développer une expertise québécoise en santé et sécurité au travail (SST) relative à la nanoproduction et aux nanoparticules. Cette expertise permettra de soutenir efficacement les équipes de recherche et les entreprises synthétisant ou utilisant ces produits.

3. METHODOLOGIE

En parcourant de façon sommaire les informations disponibles sur les nanoparticules lors de l'élaboration du protocole visant la production de ce bilan de connaissances, les auteurs ont réalisé que les études parues dans la littérature scientifique permettant d'estimer les risques et de mesurer l'exposition des travailleurs à ces nanoparticules fabriquées selon les nouvelles approches sont très limitées. Par conséquent, il a été décidé de procéder à l'élaboration de ce bilan à partir:

- ♦ d'une analyse de la littérature scientifique dans les revues avec comités de pairs via les approches couramment utilisées pour ce type de recherche. La recherche documentaire a été réalisée par l'informathèque de l'IRSST et le centre de documentation de la CSST. Parmi les principales bases de données et moteurs de recherche consultés, il convient de mentionner MedLine, Toxline, PubMed, Inspec, Copernic, Embase, Ntis, Ei, Compendex, SciSearch, Pascal, Alerts, Teoma et Scirus. Plusieurs mots-clés ont été utilisés en français et en anglais dont nanotoxicologie, nanotechnologie, nanoparticule, nanomatériau, effet à la santé, toxicité, toxique. Cette information est particulièrement utile afin de documenter la toxicité des nanoparticules;
- ♦ d'une recherche par internet afin, principalement, de documenter les types de procédés permettant la fabrication de ces produits de même que la description de ces produits, de leurs propriétés et de leurs usages potentiels;
- ♦ de l'utilisation de rapports synthèse de comités reconnus d'experts internationaux en nanoparticules et en nanotechnologie;
- ♦ des informations recueillies auprès d'intervenants québécois clés directement impliqués dans le domaine des nanotechnologies;
- ♦ de discussions au sein du comité éditorial du rapport.

4. TERMINOLOGIE, CLASSIFICATION, CARACTERISTIQUES ET PROPRIETES DES NANOPARTICULES

4.1 Terminologie

En hygiène industrielle, la dimension des particules formant un aérosol solide revêt une très grande importance car le comportement des particules dans l'air, les stratégies de contrôle des expositions de même que la possibilité d'inspirer ces particules qui pourront par la suite se déposer à différentes localisations dans l'arbre pulmonaire sont directement reliées au comportement aérodynamique de ces particules, donc à leurs dimensions. C'est ainsi que le document EN 481 du Comité européen de normalisation (1993) donne des définitions claires qui font consensus des poussières inhalables, respirables et thoraciques.

Par contre, la littérature scientifique reliée au domaine des nanoparticules ne permet pas actuellement de conclure à une définition unique relativement aux dimensions de ces particules. De plus, si les particules ultrafines et les nanoparticules occupent des domaines de granulométries comparables, chaque auteur propose une plage de dimensions différentes (Brouwer, 2004; Jacobson et Seinfeld, 2004). Néanmoins, la majorité des auteurs considèrent que les nanoparticules ont une dimension inférieure à 100 nm. Avec une définition aussi étendue, les nanoparticules pourraient être classifiées en trois grandes catégories : les nanoparticules d'origine naturelle, celles déjà produites en grandes quantités depuis des décennies et finalement, celles produites par les nouvelles technologies. La Commission européenne (2004b) proposait à tout le moins de distinguer entre les nanoparticules libres (celles qui seront discutées dans ce document) et les particules liées qui sont moins susceptibles de causer des risques à la santé à cause de leur inaptitude à être biodisponibles.

Parmi les nanoparticules d'origine naturelle, certaines sont d'origine biologique dont l'ADN avec un diamètre de l'ordre de 2,5 nm de même que plusieurs virus (10 à 60 nm) et bactéries (30 nm à 10 µm) alors que d'autres sont d'origine minérale ou environnementale dont, par exemple, la fraction fine du sable de désert, la fumée d'huile, le smog, les fumées originant d'activité volcanique ou de feux de forêt et certaines poussières atmosphériques. Parmi les nanoparticules d'origine humaine, certains procédés industriels bien connus tels la synthèse du noir de carbone par pyrolyse à la flamme conduit à des particules fortement agglomérées dont les composantes de base ont des dimensions nanométriques (IARC 1996). D'autres matériaux sont également produits à grandes échelles à des fins commerciales par des procédés à haute température. Par exemple, la fumée de silice, les particules ultrafines d'oxyde de titane et des métaux ultrafins (Aitken *et al.*, 2004; Teague 2004). Des procédés de déposition par flamme et par plasma sont déjà couramment utilisés dans l'industrie du recouvrement métallique. Les pigments de peinture ont souvent des dimensions de 80 à 100 nm. De plus, le soudage génère un panache de fumées dont les particules élémentaires, avant agglomération, ont des dimensions de 10 à 50 nm. Les procédés de combustion (diesel, essence, barbecue, charbon et plusieurs procédés industriels) produisent également des nanoparticules de 7 à 40 nm (Teague, 2004).

De nombreuses applications actuelles importantes utilisent des particules de dimensions nanométriques issues de procédés chimiques conventionnels. À titre d'exemple, le secteur automobile utilise des convertisseurs catalytiques à base de recouvrements d'un métal précieux tel le platine ou le palladium qui présente de grandes surfaces spécifiques, ce qui permet la combustion rapide et efficace des gaz d'échappement des véhicules. Des nanoparticules dérivées d'argile renforcent et augmentent la résistance du plastique largement utilisé dans la fabrication de composites. De tels composites se retrouvent déjà dans les panneaux extérieurs de véhicules routiers, les pare-chocs, le bas de la carrosserie ou le panneau de bord, etc. Les catalyseurs à base de zéolites

sont des matériaux avec des pores de moins d'un nanomètre qui, en 2001, étaient déjà utilisés pour le traitement annuel de plus de sept milliards de barils de pétrole et de produits chimiques.

Dans le cadre du présent rapport, les auteurs ont considéré quatre définitions complémentaires des nanoparticules. Selon Kohler et Fritzsche (2004), les « nanostructures ou nanoparticules sont définies selon leurs dimensions géométriques induites par des procédés externes de mise en forme, de sorte que la mise en forme, l'orientation et le positionnement sont réalisés par rapport à un système de référence externe, telle la géométrie d'un substrat. Les nanostructures doivent avoir au moins une dimension de moins de 100 nanomètres et peuvent en compter deux ou trois ». Selon ISO (2004), une nanoparticule est une « particule avec un diamètre suffisamment petit pour que les propriétés physiques et chimiques diffèrent de façon mesurable de celles des matériaux en vrac. Le diamètre maximal nominal mais non exclusif est de 40 nm ». Ces définitions s'accordent avec celle retenue par le US National Nanotechnology Initiative (2004) à savoir que les nanotechnologies représentent des recherches ou des technologies où le développement se produit à l'échelle atomique, moléculaire ou macromoléculaire avec une échelle de longueur de 1 à 100 nm; la création ou l'utilisation de structures, d'équipements ou de systèmes qui ont de nouvelles propriétés et fonctions reliées à leur dimension; la capacité de contrôler et de manipuler à l'échelle atomique. Finalement, la définition de la Royal Society et de la Royal Academy of Engineering (2004) est probablement celle qui résume le mieux l'apport et l'aspect nouveauté des nanomatériaux en considérant que la nanoscience est l'étude des phénomènes et la manipulation de matériaux aux échelles atomique, moléculaire et macromoléculaire où les propriétés diffèrent significativement de celles à plus grande échelle.

Les propriétés des nanostructures sont donc plus directement reliées à celles des molécules individuelles qu'à celles du matériau en vrac (Kohler et Fritzsche, 2004; Royal Society and Royal Academy of Engineering, 2004). Cette situation conduit à des propriétés très différentes, voire uniques des nanoparticules. Les principes mêmes de la chimie et de la physique classique des matériaux solides doivent être remplacés par des approches quantiques, basées sur les probabilités ou chaque atome, chaque molécule peut assumer un rôle important et où les interactions entre ces derniers deviennent un enjeu majeur sur le comportement de l'ensemble. Ce ne sont donc plus les paramètres mécaniques classiques des solides qui priment mais les dimensions moléculaires et atomiques individuelles et les interactions qui déterminent l'arrangement, la stabilité, la flexibilité et la fonction des nanostructures.

Deux facteurs principaux peuvent être responsables des changements de propriétés observés pour les nanoparticules : une surface relative par unité de masse beaucoup plus importante et une prédominance des effets quantiques. La première étant responsable des changements de réactivité qui peut s'accroître considérablement avec une diminution de leur taille tandis que la seconde, observée pour des particules de quelques dizaines de nm, explique les changements au niveau des propriétés optique, électrique, mécanique et magnétique (Brouwer *et al.*, 2004, Royal Society and Royal Academy of Engineering, 2004).

« La définition des nanotechnologies renvoie donc à des activités menées à l'échelle atomique et moléculaire, ainsi qu'aux principes scientifiques et aux propriétés nouvelles qui peuvent être appréhendées et maîtrisées au travers de ces activités. Ces propriétés peuvent être observées et exploitées à l'échelle microscopique ou macroscopique, par exemple pour mettre au point des matériaux et des dispositifs dotés de fonctions et de performances nouvelles » (Commission des Communautés européennes, 2004).

4.2 Classification

Compte tenu de l'objectif général du document et que la production de nouveaux nanomatériaux constitue un champ de recherche très actif, seulement les produits les plus courants seront brièvement décrits. Pour plus de détails, il est recommandé de consulter l'édition spéciale du Journal of Materials Chemistry portant sur la préparation de nanomatériaux (Rao, 2004). Rao *et al.* (2004) ont également publié un volume décrivant la théorie, la synthèse, les propriétés et les applications de ces produits.

Sommairement, les nanomatériaux peuvent être classifiés en terme de dimensionnement des nanostructures impliquées (Royal Society and Royal Academy of Engineering, 2004). Ainsi, les puits quantiques ou nanocristaux, les fullerènes, les particules, les précipités, les colloïdes et les catalyseurs sont confinés au domaine nanométrique dans les trois dimensions. Les nanotubes, les dendrimères, les nanofils, les fibres et fibrilles possèdent deux dimensions nanométriques alors que les recouvrements de surface, les films minces et les interfaces ont une seule de leurs dimensions qui soit nanométrique.

Les systèmes à une dimension, tels les films minces ou les surfaces manufacturées ont été utilisés depuis des décennies dans le secteur de l'électronique, de la chimie et de l'ingénierie. La production de films minces ou monocouches sont maintenant chose courante dans le domaine de l'électronique tout comme l'utilisation de surfaces produites sur mesure est courante dans le domaine des cellules solaires ou de la catalyse. Ces domaines sont connus et les risques bien contrôlés. Les propriétés des systèmes à deux dimensions (nanotubes de carbone, nanotubes inorganiques, nanofils et biopolymères) sont moins bien comprises et les capacités manufacturières moins avancées. Finalement, certains systèmes 3-D tels les nanomatériaux naturels et produits de combustion, oxydes métalliques, noir de carbone, d'oxyde de titane (TiO_2), d'oxyde de zinc (ZnO) sont bien connus alors que d'autres tels les fullerènes, les dendrimères et les puits quantiques représentent les plus grands défis en termes de production et de compréhension des propriétés (Royal Society and Royal Academy of Engineering, 2004).

4.3 Caractéristiques et propriétés des nanoparticules

Les nanoparticules démontrent des propriétés qui diffèrent des matériaux en vrac desquels ils proviennent. En général, l'intégration de nanoparticules visera la modification de propriétés électriques, mécaniques, magnétiques, optiques ou chimiques. (Hett, 2004). En voici les principales :

◆ Les fullerènes

Les fullerènes sont des cages sphériques contenant de 28 à plus de 100 atomes de carbone (voir représentation schématique ci-contre). La forme la plus étudiée, synthétisée pour la première fois en 1985 (Kroto *et al.*), contient 60 atomes de carbone, le C_{60} (Holister *et al.*, 2003). C'est un ballon creux constitué de pentagones et d'hexagones de carbone interreliés, à l'image d'un ballon de soccer (Holister *et al.*, 2003; Hett, 2004). Les fullerènes constituent une classe de matériaux démontrant des propriétés physiques uniques. Ils peuvent être soumis à des pressions extrêmes et retrouver leur forme originale lorsque la pression est relâchée.

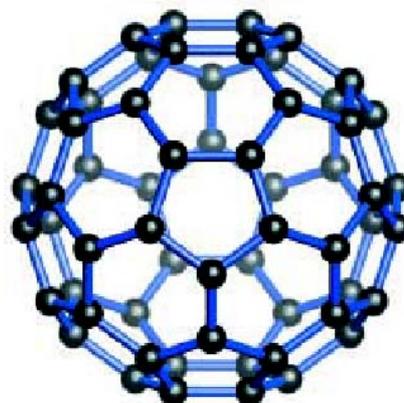


Figure 1 : Représentation schématique d'un fullerène

Ces molécules ne se combinent pas entre elles, leur donnant ainsi un potentiel important d'application comme lubrifiant. Lors de la fabrication de fullerènes, certains atomes de carbone peuvent être remplacés par des atomes d'azote et former des molécules qui peuvent se lier,

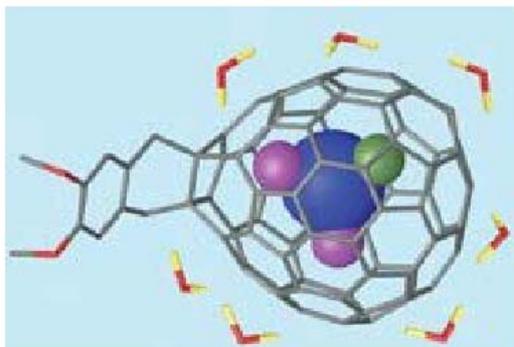


Figure 2 : Représentation schématique d'un fullerène modifié

produisant ainsi un matériau dur mais élastique. Les fullerènes, modifiés ou non, ont également démontré un potentiel important comme catalyseur (Holister *et al.*, 2003). Ils possèdent des propriétés électriques intéressantes et il a été suggéré de les utiliser dans le domaine électronique allant de l'entreposage des données à la production de cellules solaires (Holister *et al.*, 2003). En les incorporant à des nanotubes de carbone, le comportement électrique des fullerènes est modifié, créant des régions dont les propriétés semi-conductrices varient, offrant ainsi des applications potentielles en nanoélectronique. Leurs propriétés optiques varient avec les longueurs d'onde trouvant ainsi des applications en télécommunications. Les fullerènes étant des structures vides aux dimensions semblables à plusieurs molécules biologiquement actives, ils peuvent être remplis de différentes substances et trouver des applications médicales (Holister *et al.*, 2003).

◆ Les nanotubes de carbone

Découverts depuis à peine plus d'une décennie, les nanotubes de carbone constituent une nouvelle forme de molécules de carbone. Enroulés dans un réseau hexagonal d'atomes de carbone, ces cylindres creux peuvent avoir des diamètres aussi petits que 0,7 nm et atteindre plusieurs millimètres de longueur (Hett, 2004). Chaque bout peut être ouvert ou fermé par une demi-molécule de fullerène. Ces nanotubes peuvent avoir une seule couche (comme une paille) ou plusieurs couches (comme une affiche enroulée dans un tube) de cylindres coaxiaux de diamètres croissants dans un axe commun (Iijima, 1991). Les nanotubes de carbone multicouches peuvent atteindre des diamètres de 20 nm (Aitken *et al.*, 2004).

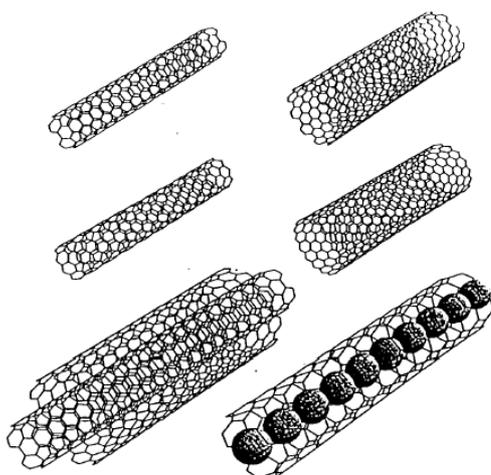


Figure 3 : Représentation schématique de nanotubes de carbone monocouches, multicouches ou contenant d'autres éléments

Les petites dimensions couplées aux propriétés physiques, mécaniques et électriques remarquables des nanotubes de carbone en font un matériau unique (Kohler et Fritzsche, 2004; Pautrat, 2003; Ratner et Ratner, 2003). Ils démontrent des propriétés métalliques ou semi-conductrices, selon la façon dont le feuillet de carbone est enroulé sur lui-même. La densité de courant que peut transporter un nanotube est extrêmement élevée et peut atteindre le milliard d'ampères par mètre carré (Pautrat, 2003, Aitken *et al.*, 2004), ce qui en fait un supraconducteur (Ratner et Ratner, 2003).

Légers et flexibles, la résistance mécanique des nanotubes de carbone est plus de soixante fois supérieure aux meilleurs aciers, même si leur poids est plus de six fois inférieur (Ratner et Ratner, 2003, Aitken *et al.*, 2004). Ils démontrent également une très grande surface spécifique, sont d'excellents conducteurs thermiques (Hameed Hyder, 2003), démontrent des propriétés électroniques uniques où ils offrent une configuration tridimensionnelle. Ils démontrent également une grande capacité d'absorption moléculaire (Maynard *et al.*, 2004). De plus, ils sont chimiquement et thermiquement très stables (Hameed Hyder, 2003).

♦ **Les nanofils**

Les nanofils sont des particules conductrices ou semi-conductrices avec une structure cristalline de quelques dizaines de nm avec un rapport longueur/diamètre élevé. Des nanofils ont déjà été produits à base de silicium, de cobalt, d'or ou de cuivre. Ils sont utilisés pour le transport des électrons en nanoélectronique. Ils pourraient être constitués de différents métaux, oxydes, sulfures et nitrures.

♦ **Les nanomousses de carbone**

Les nanomousses de carbone constituent le cinquième allotrope connu du carbone, après le graphite, le diamant, les nanofibres de carbone et les fullerènes. Dans la nanomousse de carbone, des îlots d'atomes de carbone, typiquement de 6 à 9 nm, sont interreliés au hasard pour former une structure solide tridimensionnelle très légère et spongieuse qui peut agir comme semi-conducteur. Les nanomousses de carbone démontrent des propriétés magnétiques temporaires (Health and Safety Executive, 2004b).

♦ **Les puits quantiques**

Important domaine de recherche depuis cinq ans environ, les puits quantiques (également appelés nanocristaux ou atomes artificiels) représentent une forme spéciale de nanocristaux sphériques de 1 à 10 nm de diamètre. Ils ont été élaborés sous forme de semi-conducteurs, d'isolants, de métaux, de matériaux magnétiques ou d'oxydes métalliques. Le nombre d'atomes des puits quantiques, qui peuvent varier de 1 000 à 100 000, en fait ni une structure solide étendue, ni une entité moléculaire (Aitken *et al.*, 2004). Les principales recherches ont porté sur les puits quantiques semi-conducteurs qui démontrent des effets quantiques distinctifs selon les dimensions. La lumière émise peut être ajustée à la longueur d'onde désirée en modifiant la dimension de l'ensemble (Aitken *et al.*, 2004).

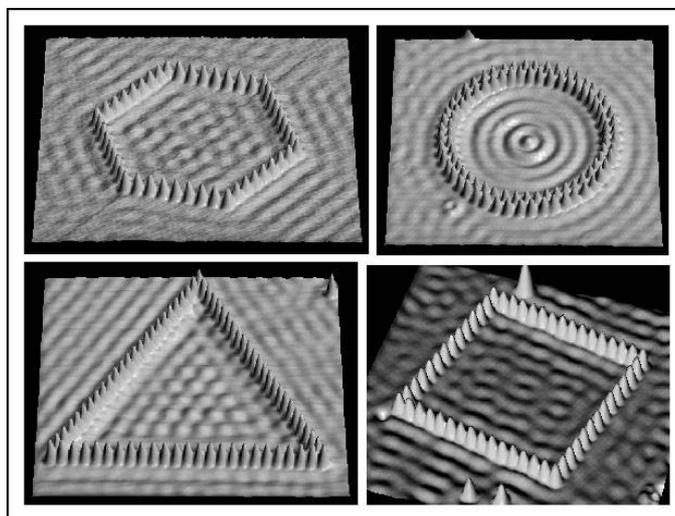


Figure 4 : Différentes formes de puits quantiques montrant l'organisation des atomes individuels.

♦ **Les dendrimères**

Les dendrimères représentent une nouvelle classe de polymères à structure contrôlée et de dimensions nanométriques. Ils sont considérés comme des éléments de base pour la synthèse à grande échelle de nanostructures organiques et inorganiques avec des dimensions de 1 à 100 nm et démontrant des propriétés uniques. Les dendrimères permettent un contrôle précis, atome par atome, de la synthèse de nanostructures en fonction des dimensions, de la forme et de la chimie de surface désirée. Compte tenu que les dendrimères peuvent être élaborés afin de montrer des caractéristiques hydrophiles ou hydrophobes, leurs utilisations pourront être très diversifiées. Avec différents groupements réactifs de surface, on envisage notamment s'en servir abondamment dans le domaine médical et biomédical (Tomalia, 2004; Goddard *et al.*, 2003). Compatibles avec les structures organiques telles l'ADN, ils peuvent également être fabriqués de façon à pouvoir interagir avec les nanocristaux métalliques et les nanotubes ou encore posséder une capacité d'encapsulation ou démontrer une fonctionnalité unimoléculaire (Tomalia, 2004).

♦ **Autres nanoparticules**

Plusieurs nanoparticules ont tendance à s'agglomérer et à former des structures en chaînes ou avec de multiples branchements. Sont normalement regroupés dans cette catégorie les fumées de soudage, les fumées de silice, le noir de carbone et autres nanoparticules qui sont souvent synthétisées par pyrolyse à la flamme. Ces nanoparticules peuvent inclure des métaux, des oxydes métalliques, des semi-conducteurs, des céramiques et du matériel organique. Ils peuvent également inclure des composites avec, par exemple, un noyau métallique et un recouvrement d'oxyde ou d'alliage (Aitken *et al.*, 2004). Les colloïdes, connus depuis longtemps, sont de dimensions nanométriques. Ces nanoparticules ne seront pas considérées dans la présente étude.

4.4 Outils de caractérisation des nanoparticules

La caractérisation des nanomatériaux et la compréhension de leur comportement est primordiale pour le développement de nouvelles applications et la production de nanomatériaux de façon reproductible et fiable. La nanométrie de procédé utilise des instruments de précision et de très haute sensibilité, pouvant mesurer à des dimensions souvent inférieures au nanomètre. Ces instruments permettent la manipulation d'atomes individuels de même que la mesure de longueurs, de formes, de forces, de masses, de propriétés électriques ainsi que d'autres propriétés physiques. On y retrouve notamment les techniques à faisceau électronique incluant la microscopie électronique à transmission à haute résolution. Les techniques de sonde à balayage incluent la microscopie électronique à effet tunnel et la microscopie électronique à force atomique. Les manipulateurs optiques permettent la manipulation et la mesure d'atomes individuels (Royal Society and the Royal Academy of Engineering, 2004).

5. DÉVELOPPEMENT, PRODUCTION ET UTILISATION DE NANOPARTICULES

Le développement de nanoparticules et de nanotechnologies représente un des domaines de recherche actuellement les plus actifs à travers le monde. Plusieurs pays industrialisés en font une priorité stratégique de développement technologique, économique et sociétal durables. En effet, dès 2001, on estimait un marché mondial potentiel atteignant le billion¹ de dollars américains dès 2015 (Roco et Bainbridge, 2001). En 2003, le département du commerce et de l'industrie britannique estimait un marché mondial de 100 milliards de dollars américains dès 2005 (Arnall, 2003). La création du US Nanobusiness Alliance, du Europe Nanobusiness Association et du Asia-Pacific Nanotechnology Forum dont le seul objectif vise la commercialisation de nanoproduits illustre bien l'importance anticipée de ces marchés de même que la concurrence internationale dans le domaine (Arnall, 2003). Le Québec fait de même via NanoQuébec.

5.1 Efforts de recherche et de développement

♦ Les efforts de recherche au niveau mondial

Une étude publiée en 2002 concluait que de 1989 à 1998, le taux d'augmentation de publications scientifiques sur les nanomatériaux augmentait à un rythme annuel de 27 % (Compano et Hullman, 2002). Ces données indiquaient que plus de 30 pays étaient impliqués en recherche dans le domaine, les plus actifs étant les États-Unis, le Japon, la Chine, la France, la Grande-Bretagne et la Russie qui regroupaient 70 % des publications. Toujours en 2002, Holister concluait que 455 compagnies privées et 271 institutions académiques et entités gouvernementales étaient déjà impliquées dans la recherche d'applications à court terme en nanotechnologie à travers le monde (Holister, 2002). Depuis, ce domaine n'a cessé de prendre de l'ampleur.

Le fait qu'au cours des cinq dernières années, de nombreux pays aient développé des plans stratégiques et aient décidé d'investir massivement en recherche en nanotechnologies se traduira par une poursuite de l'augmentation d'articles scientifiques sur le sujet de même que par une diversité des aspects couverts par ces recherches. Roco (2001, 2003) rapportait que les investissements gouvernementaux étaient passés de 432 millions \$US en 1997 à plus de 2,98 milliards en 2003. Actuellement, les efforts de recherche au niveau mondial sont estimés à plus de 8 milliards \$US pour la seule année 2005, dont environ 40 % proviendraient du secteur privé (Royal Society and Royal Academy of Engineering, 2004; Commission des Communautés européennes, 2004; Maynard, 2005). Une revue détaillée des investissements internationaux a été réalisée par Waters (2003) de même que par la Commission européenne (2004a). En dépit de ces investissements colossaux visant le développement de nouvelles applications commerciales, les recherches dans le domaine de la santé et de la sécurité du travail n'en sont qu'à leur début.

Cinq principaux pays asiatiques sont fortement impliqués en recherche dans le domaine du développement de nouveaux produits: le Japon, la Chine, la Corée du Sud, Taïwan et Singapour. Le Japon représente le principal intervenant asiatique dans le domaine et dispose d'une politique de développement complètement intégrée où le gouvernement y voit la clé de son redressement économique (Arnall, 2003; Waters, 2003). En 2003, le gouvernement a investi l'équivalent de 800 millions de \$US au domaine des nanotechnologies (Feigenbaum *et al.*, 2004) alors que l'entreprise

1 Billion : mille milliards ou un million de millions

privée en a investi 830 millions additionnels (Waters, 2003). Le département du commerce et de l'industrie britannique rapporte, dès 2002, que les premières usines de fabrication de nanotubes de carbone et de fullerènes sont en construction au Japon (Department of Trade and Industry, 2002).

Le 6^e programme-cadre structurant européen (Commission européenne, 2002), appelé nanoforum, dédie 1,44 milliards \$US pour la période de 2002-2006 (Waters, 2003) et vise à développer un réseau de recherche et de communication européen intégrant tous les aspects des nanotechnologies allant du monde des affaires, au domaine scientifique et à l'information destinée au grand public (Hameed Hyden, 2003). En mai 2004, la Commission adoptait un plan à travers lequel elle proposait une stratégie européenne sécuritaire, intégrée et responsable. Suite à de larges démarches de consultation auprès de ses membres, le 7^e programme-cadre structurant européen (Commission des communautés européennes, juin 2005), propose d'accroître les investissements de l'Union européenne en R-D afin de renforcer la position européenne dans ce domaine au niveau mondial.

Parmi les objectifs spécifiques de cette initiative européenne, on retrouve la recherche interdisciplinaire à long terme afin de comprendre les phénomènes impliqués, maîtriser les procédés et développer des outils de recherche. On s'intéresse particulièrement aux nanobiotechnologies, aux techniques de nanoingénierie, aux implications dans les domaines de la santé et des systèmes médicaux, de la chimie, de l'énergie, de l'optique, de l'alimentation et de l'environnement. Ce programme européen couvre également la production et la transformation de matériaux multifonctionnels, l'implication de l'ingénierie pour le développement de matériaux et le développement de nouveaux procédés et de systèmes manufacturiers flexibles et intelligents. À ces efforts européens, il faut ajouter l'initiative spécifique de plusieurs pays. Waters (2003) estime que l'ensemble des investissements européens se situera entre 3,8 et 7,8 milliards pendant la période 2002-2006. Par contre, l'entreprise privée y semble beaucoup moins active qu'aux États-Unis ou au Japon. Parmi les pays européens les plus actifs, on retrouve l'Allemagne, la Grande-Bretagne, la France, la Suisse, la Belgique et les Pays-Bas. D'autres pays européens sont également actifs en R-D en nanotechnologies mais les investissements sont plus limités : l'Irlande, le Luxembourg, l'Italie, l'Autriche, le Danemark, la Finlande, la Suède et la Norvège.

♦ *Les efforts de recherche au niveau nord-américain*

Aux États-Unis, le National Nanotechnology Initiative (NNI) vise à accélérer le développement de nouvelles connaissances en nanotechnologie et à faciliter leur intégration dans des technologies commercialement viables (Roco et Bainbridge, 2001; National Research Council, 2002; Hameed Hyder, 2003). Cette agence, créée par le gouvernement central américain, soutient un important programme de recherche multidisciplinaire sur les nanotechnologies et couvre spécifiquement cinq grands axes : la recherche fondamentale, les grands défis, le développement de centres et de réseaux d'excellence, le développement de l'infrastructure et finalement, les implications sociales, éthiques et légales impliquant la formation de la main d'œuvre en nanotechnologies. Plus spécifiquement, le NNI s'intéresse à la R-D portant sur les matériaux nanostructurés, la fabrication à l'échelle nanométrique, la détection et la protection contre les agents chimiques, biologiques, radiologiques et explosifs, l'instrumentation et la métrologie, les aspects électronique, photonique et magnétique des nanoparticules, de même que les applications de soins de santé, thérapeutique et diagnostique, la conversion et l'entreposage de l'énergie, la robotique et finalement, les procédés permettant une amélioration des aspects environnementaux.

Le budget annuel du NNI, à son départ en 2000, était de 422 millions de US\$ (Roco et Bainbridge, 2001). Il n'a cessé de croître pour atteindre 961 millions de US\$ en 2004 avec une fraction de plus de 25 % allouée au département de la défense (Roco, 2004). De ce montant, le NNI, via une entente avec NIOSH, consacre seulement 1,5 million de US\$ à la recherche en santé et sécurité du travail

(Teague, 2004). Le budget de NIOSH passe à 3,07 M\$US en 2006 (Castranova, 2006). Le NNI coordonne la recherche dans 10 centres fédéraux d'excellence. De plus, au moins 30 universités américaines comptent des unités de recherche en nanotechnologies et le National Science Foundation compte les nanotechnologies parmi ses six secteurs prioritaires de recherche (Arnall, 2003). Soulignons également que de nombreux états américains investissent également dans la R-D en nanotechnologie. Il est estimé que les fonds privés investis en R-D aux États-Unis sont du même ordre de grandeur que les fonds publics (Waters, 2003). Déjà en 2003, on estimait que 140 compagnies produisaient commercialement des nanoparticules impliquant 44 éléments différents du tableau périodique (ETC, 2003). Une enquête menée en 2004 identifie 875 compagnies de nanotechnologies implantées ou en phase de démarrage aux États-Unis offrant plus de 475 produits (Roco, 2004).

◆ **Les efforts de recherche au niveau canadien**

Via le conseil national de recherche, le Canada a reconnu l'importance des nanotechnologies et s'est doté, en 2001, d'un Institut national en nanotechnologies, l'INNT, qui dispose d'un budget de 125 millions de dollars pour la période 2001-2005 auquel l'Alberta contribue financièrement. Quoiqu'un institut de 10 000 m² disposant d'équipements de pointe soit actuellement en construction à Edmonton, le Canada n'a pas encore développé de plan stratégique global permettant de coordonner l'ensemble des efforts de recherche au niveau national. Néanmoins, le bureau de développement commercial de l'INNT vise à devenir un centre de coordination permettant d'accélérer la capacité de l'industrie canadienne à innover et à lancer avec succès de nouvelles nanotechnologies sur le marché. Outre l'INNT qui est actuellement localisé à l'Université d'Edmonton, plusieurs grandes entreprises albertaines soutiennent l'effort de recherche en nanotechnologie. On y compte notamment Pétro-Canada, SciMed Laboratories, Celonex, BigBangWidth, Westaim Biomedical et Biotools Incorporated (Fiegenbaum *et al.*, 2004). Le gouvernement albertain a investi 60 millions de \$CAN et a également construit d'importantes installations pour les technologies biopharmaceutiques (Fiegenbaum *et al.*, 2004). Quoique plusieurs provinces canadiennes comportent des groupes de R-D en nanotechnologies, aucune ne semble avoir une démarche structurée au niveau provincial, sauf le Québec. Environnement Canada démontre également beaucoup d'intérêt pour les nanotechnologies et a récemment mandaté Science-metrix afin de faire le point dans ce domaine spécifique (Bergeron et Archambault, 2005).

◆ **Les efforts de recherche au niveau québécois ²**

Le Québec, à la suite notamment d'un rapport du Conseil de la science et de la technologie (2001) intitulé « Les nanotechnologies : la maîtrise de l'infiniment petit », et de l'aperçu de la recherche sur les nanotechnologies réalisé par Lebeau en 2001, a déterminé un plan d'action sur les nanotechnologies. Développement économique et régional et recherche Québec (2005) ciblent quatre axes de recherche prioritaires : la biotechnologie et les applications pharmaceutiques, les matériaux nanostructurés pour l'aérospatiale et l'industrie automobile, la photonique et les télécommunications et finalement, l'énergie.

Le Québec s'est d'ailleurs doté de NanoQuébec qui a comme mandat de favoriser le développement et la valorisation des nanotechnologies et en faire un vecteur de croissance économique et sociale. Toutes les grandes universités québécoises comptent des chercheurs actifs (environ 200 répartis dans une cinquantaine d'équipes) en nanotechnologie et NanoQuébec diffuse un répertoire détaillé (http://nanoquebec.ca/nanoquebec_w/site/index.jsp) des chercheurs et des entreprises en

2 Le lecteur peut consulter le chapitre 12 pour plus d'informations sur les principaux intervenants québécois dans le domaine des nanotechnologies.

nanotechnologie au Québec sur son site web. Une description plus détaillée des principaux intervenants québécois est retrouvée au chapitre 12.

◆ ***Les nanoparticules les plus étudiées***

La recherche la plus active dans le domaine des nanoparticules porte sur les nanotubes de carbone où l'on anticipe une grande variété d'applications dans de nombreux domaines. Parmi ceux-ci, on considère l'utilisation de nanotubes en électronique, en électrochimie, comme renforcements mécaniques pour les composites à haute performance, comme émetteurs de rayons cathodiques, comme moyen de production d'énergie ou pour emmagasiner l'hydrogène ou encore comme gabarits pour la création d'autres nanostructures, par exemple, produire des nano-fils métalliques en emplissant les tubes de carbone. La force exceptionnelle des liens unissant les atomes de carbone dans une structure de nanotubes en font un candidat idéal pour en faire des agents de renforcement dans des composites. Parmi les autres utilisations envisagées, les nanotubes de carbone pourraient être utilisés comme sonde pour l'imagerie à haute résolution, en nanolithographie, pour faire des nanoélectrodes ou encore comme vecteurs pour transporter des médicaments à des endroits spécifiques dans l'organisme humain (Kohler et Fritzsche, 2004; Danish Institute of Fundamental Metrology 2002; Pautrat, 2003; Ratner et Ratner, 2003).

5.2 Procédés de fabrication

Les nanoparticules peuvent être synthétisées selon différentes approches. Il convient de partager les nanoparticules produites selon la méthode ascendante ou la méthode descendante. Par l'approche ascendante (*bottom-up*), les nanoparticules sont construites atome par atome ou molécule par molécule. Plusieurs stratégies sont possibles pour faire de tels matériaux : la synthèse chimique, l'autoassemblage et l'assemblage par positionnement individuel en sont les principales. La synthèse chimique est bien connue et permet la production de nanoparticules en très grandes quantités alors que l'assemblage par positionnement individuel des atomes requiert des méthodologies de microscopie très peu productives. L'autoassemblage réfère aux techniques de production dans lesquelles les atomes ou les molécules s'organisent elles-mêmes pour former une structure ordonnée à l'échelle nanométrique (Arnall, 2003; Siegel *et al.*, 1999). La formation de cristaux à partir d'une solution sursaturée est un exemple d'autoassemblage où une production de masse est envisageable.

Dans l'approche descendante (*top-down*), une grande structure est graduellement sous-dimensionnée jusqu'à atteindre des dimensions nanométriques. La gravure à l'eau forte, l'ingénierie de précision, la lithographie et le broyage sont des approches courantes. Plusieurs de ces techniques sont couramment utilisées en salle blanche dans l'industrie électronique où les conditions de production et de santé et sécurité du travail sont normalement bien contrôlées (Royal Society, 2003; Feigenbaum *et al.*, 2004).

Dans le présent document, seules les approches les plus couramment utilisées et susceptibles de fortement exposer les travailleurs lors de la production de nanoparticules en grandes quantités sont traitées. Les développements en cours visent à optimiser certaines propriétés spécifiques telles la taille (diamètre, volume, longueur), la distribution granulométrique, les propriétés de surface, la pureté, le recouvrement de surface, la facilité de manipulation ou le rendement dans une approche de production de masse.

Quatre principales approches sont actuellement considérées pour la production à grande échelle de nanoparticules et sont basées sur les différents mécanismes qui sont responsables de leur formation (Aitken, 2004; Siegel *et al.*, 1999; Dresselhaus *et al.*, 2001):

- les procédés par condensation en phase gazeuse, qui regroupent la pyrolyse à la flamme, l'évaporation à haute température et la synthèse dans un plasma, impliquent des phénomènes de nucléation et d'évaporation (approche ascendante);
- la synthèse par évaporation puis déposition de vapeurs (approche ascendante);
- la formation de colloïdes par des réactions chimiques avec solvants en phase liquide ou colloïdale impliquant des phénomènes de précipitation contrôlée (approche ascendante);
- les procédés mécaniques par attrition (approche descendante).

◆ *Les procédés en phase gazeuse*

Les procédés en phase gazeuse sont basés sur des phénomènes d'évaporation et de nucléation. La nucléation implique la conversion d'une phase vapeur à une phase particulaire. Elle est observée principalement par condensation d'une vapeur sursaturée lors d'une détente adiabatique, lors d'une trempe rapide de l'écoulement gazeux contenant une vapeur et/ou lors de la réaction chimique de deux produits. Elle est dite homogène lorsque les particules formées sont composées entièrement du même matériau qui se trouvait en phase vapeur et hétérogène lorsque la condensation s'effectue sur des particules déjà existantes. Suite à leur formation par nucléation, les particules peuvent continuer de croître suite à la condensation. La condensation et/ou nucléation provenant de procédés de combustion ou de métallurgie forment souvent des particules dont le diamètre peut varier entre 1 et 10 nm. Dans certaines situations, il est également possible de former des particules de plus grande taille dont le diamètre peut dépasser 100 nm.

Plusieurs procédés peuvent être utilisés pour la production de nanoparticules en phase gazeuse : la pyrolyse à la flamme, le plasma de micro-ondes, le plasma thermique, les réacteurs à haute température ou par four à écoulement, la pulvérisation, l'évaporation de gouttelettes de même que toute une série de méthodes impliquant le laser telles l'ablation au laser, la pyrolyse induite par laser et la vaporisation au laser (Kruis *et al.*, 1998; Lebeau, 2001; Swihart, 2003; Aitken *et al.*, 2004).

Puisque ces méthodes de synthèse en phase gazeuse sont basées sur une nucléation de vapeur sursaturée suivie de la croissance d'une particule par condensation, coagulation et capture, il s'agit donc d'une méthode ascendante où la nanoparticule est construite atome par atome. Le choix du procédé sera souvent fonction du produit désiré. Dans ces procédés, la formation de vapeurs se produit en chauffant un précurseur solide, liquide ou gazeux dans un réacteur d'aérosols à haute température puis les vapeurs sont entraînées par un gaz-vecteur pour obtenir une vapeur sursaturée dans une zone plus froide pour permettre la condensation. Le refroidissement de la vapeur peut être obtenu par expansion rapide, par un mélange avec un gaz plus froid ou par réaction chimique. La méthode est particulièrement bien adaptée à la production de nanoparticules de métal. Cette approche permet également de contrôler la morphologie des particules ou encore de produire des oxydes en utilisant un gaz vecteur riche en oxygène ou des nitrures en utilisant un gaz riche en azote.

Le procédé de nucléation de la vapeur sursaturée s'initie par la formation d'un noyau solide très petit. Ce dernier croît en dimension par condensation hétérogène ou par réaction de surface, par collision et par coagulation. Les collisions entre de telles particules peuvent produire des agglomérats légèrement liés, se regroupant sous forme de chaînes. Le contrôle des conditions expérimentales permet de produire des nanoparticules démontrant des propriétés différentes. Plusieurs composés de dimensions nanométriques sont produits à partir de procédés en phase gazeuse. À titre d'exemples, des fumées de silice (SiO₂) et des particules ultrafines de TiO₂ sont produites par pyrolyse à la flamme à partir de l'oxydation de leurs chlorures dans une flamme d'oxygène et de méthane. La production de nanoparticules d'argent, de gallium et de galène (sulfure de plomb) a été réalisée au four à

écoulement alors que des nanoparticules de silicium ont été préparées par pyrolyse au laser (Aitken *et al.*, 2004).

Pour le lecteur désirant plus d'informations sur ces procédés, Kruis *et al.* (1998) et Swihart (2003) expliquent en détail ces procédés de production alors que Aitken *et al.* (2004) en font un résumé. Kruis *et al.* (1998) considèrent que les méthodes de synthèse en phase gazeuse permettent un bon contrôle des spécifications des nanomatériaux tels les dimensions, la cristallinité, le degré d'agglomération, la porosité, l'homogénéité chimique, la pureté et la stœchiométrie tout en étant bien adaptées à la production à grande échelle en milieu industriel.

◆ **La synthèse par déposition de vapeurs**

Ces méthodes sont couramment utilisées dans le domaine des semi-conducteurs. Sommairement, de la vapeur formée par pyrolyse, réduction, oxydation ou nitration est déposée sous forme de film d'épaisseur contrôlée sur la surface d'un disque semi-conducteur. Ces techniques peuvent être regroupées sous le nom de déposition en phase vapeur ou CVD (chemical vapor deposition). De plus, cette méthode de synthèse a également été utilisée pour la production de nanoparticules de TiO₂ (Nakaso *et al.*, 2002), de ZnO (Gao et Wang, 2005) et de SiC (Honda *et al.*, 2003).

Des dépôts de dimension nanométrique peuvent également être obtenus par dépôt physique en phase vapeur ou PVD (physical vapor deposition) comme dans le cas de la pulvérisation cathodique. Avec cette technique, la couche déposée sur le substrat est formée d'atomes arrachés à une cathode par bombardement d'ions lourds provenant d'une décharge électrique dans un gaz rare, en général de l'argon. L'application la plus importante de cette méthode en nanotechnologie pourrait être la production de nanotubes de carbone. En effet, cette méthode est actuellement considérée comme étant très prometteuse et permettrait une production à grande échelle de nanotubes de carbone (Singh *et al.*, 2003).

◆ **La formation de colloïdes**

La première utilisation documentée de méthode colloïdale remonte à Faraday qui a préparé des colloïdes d'or dès 1857. Cette technique de synthèse très connue est utilisée de façon courante dans de nombreux procédés chimiques industriels (Holmberg, 2002). Sommairement, des particules présentant une charge électrique sont maintenues dispersées dans un liquide suite aux forces répulsives qui s'exercent entre elles. Les méthodes colloïdales permettent la préparation de grandes quantités de produits et sont adaptées à la production de nanoparticules. Les recherches actuelles visent donc à établir les conditions permettant la production de grandes quantités de nanoparticules de formes définies et dont la distribution de taille des particules est assez étroite. Cette méthode est basée sur des principes assez simples bien qu'il puisse être difficile de contrôler certaines réactions de façon uniforme surtout pour les réacteurs de plus grande taille. Cette méthode présente également l'avantage d'être assez peu coûteuse à mettre à l'échelle et de nécessiter moins d'énergie que les autres procédés de synthèse de nanoparticules. Les nanoparticules produites incluent des métaux, des oxydes métalliques, des produits organiques et pharmaceutiques. Ces colloïdes peuvent demeurer en suspension liquide pour la distribution ou l'usage ou peuvent être filtrés ou séchés pour produire des poudres.

◆ **Les procédés mécaniques d'attrition**

Seuls procédés d'approche descendante considérés dans ce document, les procédés mécaniques par broyage ou par attrition partent de larges particules et les fractionnent jusqu'à obtenir des dimensions nanométriques. L'attrition consiste donc en une réduction mécanique de la taille du matériau à l'aide

de frottement et d'impacts à haute énergie. La poudre à traiter est insérée à l'intérieur d'un récipient contenant des billes de plus grande taille servant d'agent de broyage. Par différents mécanismes, une grande énergie est fournie à ces billes et la poudre se trouvant prise entre deux de ces billes lors d'une collision entre celles-ci est successivement déformée plastiquement et élastiquement puis fracturée en plusieurs morceaux.

Le procédé mécanique d'attrition peut être utilisé pour plusieurs objectifs différents tels la réduction de la taille des particules, la transformation en une structure amorphe, la croissance de la taille des particules, la modification de la forme des particules, le mélange ou la formation d'alliage entre deux matériaux, l'agglomération entre des particules ou pour modifier ou changer les propriétés du matériau. Cependant, l'objectif principal de l'attrition est la réduction de la taille des particules (De Castro et Mitchell, 2002). La réduction des dimensions des matériaux par broyage est un procédé industriel bien connu permettant de produire des matériaux de plus en plus fins avec des capacités de production relativement élevées. La production des particules les plus fines était connue sous l'appellation de micronisation. La production de particules de dimensions nanométriques est appelée broyage ultrafin ou nano dimensionnement et est normalement effectuée en voie humide.

Les particules obtenues par broyage peuvent présenter des caractéristiques nanométriques à deux niveaux différents. Premièrement, les particules elles-mêmes peuvent être de taille nanométrique. Par contre, ceci n'est possible que dans certaines conditions particulières et pour certains matériaux spécifiques comme les céramiques très fragiles. Dans tous les cas, la distribution de taille des particules est relativement large comparativement à celles que l'on peut rencontrer dans les différentes approches ascendantes et les procédés mécaniques d'attrition ne sont généralement pas utilisés pour produire des nanoparticules. Mende *et al.* (2003) ont ainsi produit des suspensions de carborundum et d'alumine de 50 nm à l'aide d'une chambre de broyage équipée de plaques rotatives perforées. Merisko-Liveridge *et al.* (2003) ont produit des nanoparticules de médicaments peu solubles dans l'eau avec des granulométries de l'ordre de 150 nm. Ces deux études ont nécessité la stabilisation des solutions afin d'éviter la recombinaison des particules.

Les poudres produites par les procédés mécaniques d'attrition sont surtout recherchées pour la structure cristalline des particules. Les particules produites par ce procédé présentent une structure hautement cristalline dont la taille des cristaux est souvent entre 1 et 10 nanomètres bien que la taille des particules soit encore de l'ordre de plusieurs microns. Les matériaux présentant une structure nanocristalline comportent des avantages importants au niveau de la dureté, de la résistance aux fractures et de la ductilité à basse température comparativement aux matériaux dont les cristaux sont de l'ordre du micron (De Castro et Mitchell, 2002).

5.3 Applications des nanotechnologies

Le potentiel économique anticipé des nanotechnologies est phénoménal et il est prévu que les nanoparticules se retrouveront dans une multitude d'applications touchant une foule de secteurs d'activités. Borm (2005) rapporte que quelques 2954 kilogrammes de nanotubes de carbone monoparoi ont été produits au niveau mondial en 2003. Le Japon, qui en a produit 1000 kg, prévoit accroître sa production à 120 000 kg/an sur cinq ans.

Parmi les champs d'application où les nanoparticules permettront d'accroître les performances des matériaux existants, il convient de retenir plusieurs applications actuelles ou envisagées (NanoQuébec, site internet; Kohler et Fritzche, 2004; Danish Institute of Fundamental Metrology 2002; Pautrat, 2003; Ratner et Ratner, 2003; The Royal Society and Royal Academy of Engineering, 2004; National Science and Technology Council, 2003; Roco et Bainbridge, 2001; National Nanotechnology Initiative, 2004; US Department of Health and Human Services, site internet 2004; Wood *et al.*, 2004; Salata, 2004; Morrison *et al.*, 2003; Malsch *et al.*, 2004; EPA, 2003;

Feigenbaum *et al.*, 2004 ; Hameed Hyder, 2003 ; Commission des Communautés européennes, 2004a, 2004b ; Taylor, 2002). Pour une description détaillée des applications potentielles des nanoparticules, il est suggéré de consulter Hameed Hyder (2003).

- *Industries automobile et aéronautique* : matériaux renforcés et plus légers; adhésifs; liquides rhéologiques électriques et magnétiques plus performants; peintures extérieures avec effets de couleurs, résistant aux égratignures, élastiques et sur lesquelles la saleté n'a pas prise; véhicules plus légers, plus rapides, plus sécuritaires; routes, ponts, pipelines, systèmes ferroviaires plus durables, plus fiables; recouvrements anticorrosion; senseurs optimisant les performances des moteurs; détecteurs de glace sur les ailes d'avion, pneus qui durent plus longtemps et recyclables; plastiques incombustibles ;
- *Industrie de l'électronique et des communications* : mémoires à haute densité et processeurs miniaturisés; nouvelles cellules solaires, batteries et cellules à combustion; composantes optoélectroniques incluant le laser; vitesses de traitement plus rapides; plus grande capacité d'enregistrement; bibliothèques électroniques de poche; couplage silice/substances organiques; composantes digitales logiques; ordinateurs et jeux électroniques compacts ultrarapides avec électronique, fils et ordinateurs quantiques; écran plat à éclairage brillant;
- *Industrie chimique et des matériaux* : céramiques, pigments, poudres, catalyseurs multifonctionnels et plus efficaces; fils plus légers et plus résistants; inhibiteurs de corrosion et alliages résistant à la corrosion; technologies de collage sans colle; nouvelles technologies de soudage; couches fonctionnelles (isolation thermique, anti-adhésif, antistatique); peintures, vitres et vêtements photo-actifs et autonettoyants; membranes pour la séparation des matériaux (traitement d'eau, dialyse); catalyseurs structurés; recouvrements ultra résistants; outils de coupe extrêmement durs et résistants;
- *Industrie pharmaceutique, biomédicale et biotechnologique*: nouveaux médicaments et agents actifs incluant les cosmétiques, crèmes solaires et crèmes protectrices; nouvelles surfaces adhésives médicales anti-allergènes; amélioration des médicaments actuels, médicaments sur mesure délivrés uniquement à des organes précis de l'organisme; surfaces bio-compatibles pour implants; vaccins oraux à base de nanoparticules; production de nanoparticules magnétiques à partir de support biologique et production de matériaux biocompatibles; ingénierie et régénération tissulaires; interface neurones-transistors;
- *Soins de santé* : Les nanomatériaux permettront de mieux voir à l'intérieur du corps, de mieux soigner et de mieux réparer : moyens diagnostics miniaturisés implantés en vue de l'obtention de diagnostics précoces; en chirurgie, ingénierie tissulaire et implants avec des revêtements nanotechnologiques pouvant améliorer la biocompatibilité et la bioactivité; senseurs multifonctionnels; analyse d'ADN; construction d'appareils d'ultraprécision, systèmes d'analyse et de positionnement, meilleurs systèmes optiques; moyens inédits pour remédier à des handicaps sévères tels la surdité, la cécité ou certaines paralysies; membranes pour dialyse; médecine préventive avec mini-senseurs hautement sensibles, micro-laboratoires, biopuces à haute densité; diagnostic précoce, prévention et traitement du cancer; biodétection de pathogènes; détection de protéines, ingénierie tissulaire; destruction de tumeurs par chauffage;
- *Énergie* : Nouvelle génération de cellules photo-voltaïques; éclairage plus économique; batteries et cellules de combustion compactes avec larges surfaces internes; emmagasinage de l'hydrogène sur nanotubes; lasers à puits quantiques; meilleure efficacité de conversion de l'énergie solaire et éolienne; fenêtres intelligentes; matériaux isolants plus efficaces ;

- *Secteur manufacturier* : ingénierie de précision pour la production de nouvelles générations de microscopes et d'instruments de mesure; de nouveaux processus et de nouveaux outils pour manipuler la matière au niveau atomique; nanopoudres incorporées dans des matériaux en vrac avec des propriétés spéciales telles que des senseurs qui détectent des bris imminents et des contrôles en mesure; fabrication de matériaux inspirés de la biologie;
- *Environnement et écologie* : chimie sélective; membranes colloïdales; catalyseurs sélectifs; protection des organismes sensibles et diminution des émissions de CO₂; couches non toxiques fonctionnelles des senseurs multifonctionnels pour dépollution environnementale; production d'eau ultrapure à partir de l'eau de mer; meilleure utilisation, récupération et recyclage des ressources existantes; pesticides et fertilisants plus efficaces et moins dommageables; analyseurs chimiques spécifiques et multi-substances en temps réel;
- *Sécurité des procédés* : réacteurs zéolites compacts; nouvelles technologies de collage; protection des copies (cartes de crédit et de débit, billets de banque); ajustement de standards à l'échelle atomique, les procédés auto-organisés; contrôle de la qualité à l'échelle atomique; procédés de fabrication avec senseurs conduisant à une production avec moins de défauts;
- *Défense* : détecteurs d'agents chimiques et biologiques; circuits électroniques beaucoup plus efficaces; matériaux et recouvrements beaucoup plus résistants; textiles légers et performants qui se réparent eux-mêmes; systèmes de surveillance miniaturisés; systèmes de guidage plus précis.

Plusieurs nanomatériaux sont déjà utilisés commercialement (Teague, 2004; Royal Society and the Academy of Engineering, 2003; Commission européenne, 2004a). À titre d'exemples, il suffit de mentionner l'utilisation d'oxydes métalliques dans des céramiques, d'oxydes de zinc, de fer, de cérium et de zirconium, de même que pour le recouvrement anti-égratignures pour les lentilles, dans certains cosmétiques et des écrans solaires. On estime actuellement l'utilisation annuelle de 1000 à 2000 tonnes métriques d'oxydes métalliques pour le marché de la protection et des soins cutanés. Des argiles de dimensions nanométriques sont intégrées à certains matériaux pour en accroître la force, la dureté, la résistance à la chaleur et la résistance au feu. Des nanotubes sont déjà utilisés comme recouvrements pour minimiser et dissiper l'électricité statique dans les lignes de combustibles et en électronique, dans des peintures électrostatiques et comme agent retardateur de flamme pour certains plastiques. On fabrique également des bandages, des valves cardiaques, des peintures anti-rayures, des tissus infroissables et anti-taches qui contiennent des composantes nanométriques. Des études exploratoires sont en cours pour l'utilisation de puits quantiques pour le diagnostic et la thérapie médicale et pour l'autoassemblage de structures nanoélectroniques.

Plusieurs composites démontrant des propriétés mécaniques, optiques, électriques ou magnétiques spécifiques utilisent des nanoparticules. À titre d'exemple, des fibres de carbone monocouches ou multicouches permettraient de contrôler la conductivité de certains plastiques et seraient utilisés dans l'emballage antistatique. Le noir de carbone, dont une partie est de dimension nanométrique, est déjà largement utilisé comme renforcement dans les pneus. Des matériaux composites à base d'argile de dimension nanométrique et de plastique sont largement utilisés, notamment dans le domaine automobile au niveau des pare-chocs.

Quoique certaines zéolites, les oxydes de titane, de zinc et de fer de même que le noir de carbone et la silice soient les seuls actuellement produits à fort tonnage (Royal Society, 2004), il n'en demeure pas moins qu'au cours des prochaines années, les nanoparticules vont contribuer à l'amélioration d'un nombre important de produits dans de multiples secteurs. D'ailleurs, des avancées majeures sont anticipées à court terme au niveau de l'électronique, de la nanobiotechnologie et de la nanomédecine (Royal Society et la Royal Academy of Engineering, 2004).

6. NANOPARTICULES ET EFFETS À LA SANTÉ

Les nanoparticules démontrent des propriétés physiques, chimiques et électriques exceptionnelles. Qu'en est-il de leurs propriétés biologiques et des interactions avec le corps humain? Causent-ils un risque à la santé des travailleurs qui les produisent, les manipulent, les transforment ou les utilisent? Le présent chapitre se fonde principalement sur un bilan de connaissances produit par notre équipe³.

Plusieurs nanotechnologies ne posent aucun risque nouveau en santé et sécurité du travail et la majorité des préoccupations se concentrent sur la fabrication de nanoparticules libres non liées à des matériaux ou des structures (Royal Society and Royal Academy of Engineering, 2004). Ce chapitre se concentre sur les données existantes relatives aux nanoparticules n'ayant pas subi de modifications de surface. En fait, deux raisons majeures conduisent à modifier les surfaces des nanoparticules. Premièrement, un recouvrement de surface est fréquemment utilisé afin d'éviter l'agrégation des particules mais peu de données sont disponibles sur la toxicité de ces nanoparticules recouvertes. Deuxièmement, de nombreuses modifications de surface ont été apportées aux nanoparticules afin de modifier leur comportement dans l'organisme humain et afin de développer de nouveaux médicaments. Cet aspect déborde largement l'objectif de la présente étude et ne sera qu'effleuré ici, car certaines informations pourraient être pertinentes pour la santé et la sécurité des travailleurs fabriquant, manipulant ou utilisant ces nanoparticules d'intérêt pharmacologique.

Le présent chapitre se divise en deux sections. La première section rapporte les effets toxiques documentés chez l'animal ou l'humain et reliés à une nanoparticule spécifique. La seconde section constitue une discussion générale où le risque toxique est considéré en fonction de l'organe cible et des connaissances actuelles de la toxicité des particules ultrafines de mêmes dimensions que les nanoparticules.

6.1 Risques à la santé reliés à des nanoparticules spécifiques

6.1.1 Les fullerènes

Après administration intra-péritonéale chez des souris, Moussa *et al.* (1997) ont détecté le fullerène (C₆₀) dans le sang, le foie et la rate alors que Tsuchiya *et al.* (1996) ont montré qu'il traverse également la barrière placentaire chez la souris et se distribue dans tout l'embryon et le sac vitellin. Au niveau du métabolisme, le C₆₀ peut diminuer l'activité enzymatique hépatique du glutathion *in vitro* chez l'humain et les rongeurs (Iwate *et al.*, 1998). Nelson *et al.* (1993) ont étudié les effets de l'application de fullerènes sur la peau de souris. Il n'y a pas eu d'effet sur la synthèse d'ADN mais une faible augmentation de l'activité d'un enzyme ayant un rôle dans la promotion des tumeurs dans l'épiderme sans qu'une augmentation des tumeurs cutanées ne soit observée lors d'une étude subchronique d'initiation et de promotion de la cancérogenèse. Sera *et al.* (1996) ont observé une activité mutagène *in vitro* sur 3 souches de salmonelle exposées au fullerène C₆₀ et à la lumière visible en présence d'un système d'activation métabolique. Zakharenko *et al.* (1997) n'ont observé aucun effet génotoxique du fullerène C₆₀ lors d'un essai *in vitro* sur *Escherichia coli* et d'un essai *in vivo* sur les larves de *Drosophila melanogaster*. L'exposition *in vitro* au fullerène C₆₀ (12,5 µg C₆₀-cyclodextrin) induit des dommages oxydatifs au niveau de microsomes hépatiques du rat. Ces dommages peuvent être modulés par les antioxydants et les piègeurs de radicaux libres (Kamat *et al.*, 1998).

3 Ostiguy *et al.*, 2006. *Effets à la santé reliés aux nanoparticules*. Rapport IRSST, sous presse, janvier 2006.

Quelques études ont été réalisées avec des fullerènes chimiquement modifiés ou solubilisés. De nombreux effets ont été rapportés et la toxicité semble varier grandement avec la nature du groupe fonctionnel (Ostiguy *et al.*, 2006).

Oberdörster (2004) a étudié l'effet des fullerènes et d'un agent oxydant connu, le peroxyde d'oxygène, sur une population de poissons. Exposés pendant 48 heures à une concentration de 0,5 ppm dans l'eau, la chercheuse a remarqué une augmentation significative de la peroxydation des lipides dans le cerveau.

Notre revue n'a pas permis de mettre en évidence d'étude toxicologique standard d'exposition pulmonaire aux fullerènes. Nous ne disposons pas d'information significative sur les conséquences potentielles d'expositions professionnelles uniques ou répétées aux fullerènes. La seule conclusion qui peut être tirée est que les fullerènes ne semblent pas démontrer de pouvoir d'irritation cutanée. Il est difficile de se prononcer sur le pouvoir oxydatif du fullerène, la majorité des études ayant été réalisées dans des conditions particulières.

6.1.2 Les nanotubes de carbone

Une étude exploratoire de la fonction pulmonaire du cochon d'Inde, suite à une dose unique par inhalation de 25 mg de nanotubes de carbone monoparoi, a été réalisée par Huczko *et al.* (2001). Aucun effet sur la fonction pulmonaire (volume courant, fréquence respiratoire et résistance pulmonaire) ou le liquide provenant du lavage broncho-alvéolaire n'a été observé. Warheit *et al.* (2004) ont étudié la toxicité pulmonaire de l'exposition aiguë par instillation intratrachéale à une préparation de nanotubes de carbone monoparoi chez le rat mâle. Il s'agissait d'une suie agglomérée contenant de 50 à 60 % de nanotubes d'environ 30 nm de diamètre, 30 à 40 % de carbone amorphe, 5% de nickel et 5% de cobalt. À 5 mg/kg, ils ont rapporté un taux élevé de mortalité (~15 %) causée par un blocage mécanique des voies respiratoires supérieures, une réponse inflammatoire, une augmentation de la prolifération cellulaire pulmonaire ainsi qu'une augmentation des granulomes pulmonaires à caractère multifocal. Une augmentation significative du poids des poumons, des anomalies du lavage broncho-alvéolaire et du lavage pulmonaire ont également été observées. Il n'y a eu aucun effet sur les macrophages pulmonaires. La réponse pulmonaire était semblable, mais moins prononcée que chez les rats soumis à une exposition à la silice.

Lam *et al.* (2004) ont étudié la toxicité pulmonaire de l'exposition aiguë par instillation intratrachéale unique à trois préparations de nanotubes de carbone monoparoi chez la souris mâle. Les trois préparations contenaient des nanotubes de carbone purifiés (2 % de fer résiduel), des nanotubes de carbone non purifiés (27 % de fer) de même que des nanotubes de carbone contenant 26 % de nickel et 5 % d'yttrium. De la silice et du noir de carbone ont été utilisés comme témoins et injectés aux mêmes doses. Aucun signe clinique n'a été observé à 0,1 mg suite aux expositions à la silice ou au noir de carbone, mais il y a eu de l'inflammation et des granulomes pulmonaires pour les rats exposés aux trois types de nanotubes de carbone, qu'ils soient purifiés ou non. Les granulomes étaient souvent localisés aux sites interstitiels. Les chercheurs ont observé une incidence élevée de mortalité (5/9) pour les nanotubes contenant du nickel à 0,5 mg mais aucune pour les nanotubes de carbone contenant du fer, qu'ils soient purifiés ou non. Divers signes cliniques ont été rapportés pour toutes ces formes de nanotubes suite à une forte exposition, de même qu'une augmentation des granulomes pulmonaires. Aucune irritation ni granulome n'ont été observés pour le noir de carbone. L'exposition à la silice à haute concentration a conduit à une réponse inflammatoire légère à modérée aux niveaux alvéolaire et interstitiel et une légère réponse granulomateuse à 7 jours de l'exposition. Ces résultats, de même que ceux de Warheit *et al.* (2004) suggèrent que la formation de granulomes est associée aux nanofibres de carbone monoparoi qui seraient alors cytotoxiques.

Huczko *et al.* (2001) ont étudié les effets de l'exposition aux nanotubes de carbone sur la peau et les yeux. L'application d'un filtre saturé d'une solution contenant des nanotubes n'a pas causé d'irritation ou d'allergie chez des volontaires. L'instillation oculaire d'une suspension aqueuse de nanotubes chez des lapins n'a pas causé d'irritation. Shvedova *et al.* (2003, 2004) ont rapporté que les nanotubes de carbone monoparois ont causé une diminution significative de la viabilité cellulaire et des biomarqueurs du stress oxydatif avec une relation dose réponse, ainsi qu'une augmentation significative des peroxydes lipidiques sur les kératinocytes épidermiques humains. Ils concluent que leurs résultats indiquent que l'exposition aux nanotubes de carbone monoparois non raffinés peut conduire à une augmentation de la toxicité cutanée chez les travailleurs exposés.

Zheng *et al.* (2003) ont montré que l'ADN à brin simple (origine non précisée) peut s'enrouler *in vitro* autour d'un nanotube de carbone dont le diamètre et les propriétés électriques sont appropriées. Cui *et al.* (2005) ont montré que les nanotubes de carbone monoparois pouvaient inhiber la prolifération cellulaire, induire l'apoptose et diminuer l'adhérence des cellules embryonnaires rénales d'embryons humains *in vitro*.

Jia *et al.* (2005) ont fait une étude comparée de la cytotoxicité des nanotubes de carbone monoparois, des nanotubes de carbone multiparois et de fullerènes C₆₀ sur les macrophages alvéolaires de cochon d'Inde. Aucune cytotoxicité n'a été observée pour les fullerènes. Par contre, les nanotubes de carbone monoparois ont démontré une plus grande cytotoxicité que les nanotubes de carbone multiparois, ces derniers ayant conduit à une plus grande cytotoxicité que le quartz. Les nanotubes de carbone monoparois ont causé une diminution de la phagocytose à une dose inférieure à celle nécessaire pour une diminution par les nanotubes de carbone multiparois.

Pantarotto *et al.* (2004) ont étudié le transport intracellulaire de nanotubes de carbone monoparois fonctionnalisés, c'est-à-dire conjugués avec de la lysine, sur des fibroblastes humains et de souris *in vitro*. Ils ont démontré qu'ils pouvaient traverser la membrane cellulaire, s'accumuler dans la cellule et se retrouver dans le noyau de la cellule.

L'étude de Wang *et al.* (2004) montre que les nanotubes de carbone monoparois hydroxylés administrés par la voie intrapéritonéale se distribuent dans tout l'organisme, à l'exception du cerveau, qu'ils traversent plusieurs compartiments et sont retenus dans les os. Les autres voies utilisées (intraveineuse, sous cutanée et par intubation) n'ont pas influencé la distribution des nanotubes de carbone monoparois hydroxylés. Wang *et al.* (2004) rapportent que 11 jours après l'exposition, environ 80 % des nanotubes de carbone monoparois hydroxylés administrés par la voie intrapéritonéale avaient été excrétés avec une distribution de 94 % dans l'urine et 6 % dans les fèces. Cherukuri *et al.* (2004) ont montré que les nanotubes de carbone pouvaient être ingérés par les macrophages péritonéaux de la souris. Monteiro-Riviere *et al.* (2005) ont retrouvé des nanotubes de carbone dans les vacuoles cytoplasmiques de kératocytes épidermiques humains *in vitro* (jusqu'à 3,6 µm), conduisant à une diminution de la viabilité des cellules et une augmentation significative de l'interleucine-8, un marqueur d'inflammation. Les nanotubes de carbone semblent capables de pénétrer dans la cellule et induire de l'irritation.

Le tableau 1 résume les informations recueillies concernant les effets sur la santé reliés aux nanotubes de carbone monoparois. Ce tableau, qui liste les éléments d'information essentiels à l'établissement quantitatif du risque, illustre bien les importantes limitations reliées au peu de connaissances actuellement existantes pour les nanotubes de carbone.

Tableau 1. Effets à la santé documentés pour les nanotubes de carbone monoparois ¹

Effet	Voie			
	Inhalation ²	Cutané	Orale	Autres
Toxicocinétique				
Irritation		■ ▲		
Systemique				
Aigu	▲			
Intermédiaire				
Chronique				
Neurologique				
Immunologique		■		
Développement				
Reproduction				
Génotoxique				
Cancer				

¹ Études existantes chez l'humain (■) ou l'animal (▲). Adapté de l'Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).

² Incluant l'instillation intratrachéale.

6.1.3 Les nanoparticules organiques

Les nanoparticules organiques sont généralement des matériaux auxquels une substance biologique active est piégée, encapsulée ou adsorbée à la surface (Zimmer, 1999). Leur intérêt réside dans leur utilisation pour le transport et le ciblage optimal des médicaments. Des revues de la littérature concernant l'utilisation des systèmes nanoparticulaires pour le transport cérébral de différents médicaments ont, entre autres, été effectuées par Kreuter (2001) et Lockman *et al.* (2002, 2003). Les différents systèmes utilisés (polymères enrobés ou non, etc.) se sont avérés être un outil efficace pour aider des médicaments à traverser la barrière hémato-encéphalique (dalargin, doxorubicine, etc.) chez plusieurs espèces animales. Des essais ont été effectués avec divers types de nanoparticules : des polymériques (Kante *et al.*, 1982; Couvreur *et al.*, 1982; Gibaud *et al.*, 1996; Sakuma *et al.*, 2002), des colloïdales (Nemmar *et al.*, 2002) et des nanosphériques de nature lipidique (Fukui *et al.*, 2003). Les résultats sont prometteurs quant à l'aspect thérapeutique, principalement pour les nanoparticules de nature polymérique, mais les données sont inadéquates en ce qui concerne leur toxicité en milieu de travail à cause de la voie non usuelle utilisée et des informations limitées en ce qui concerne leur évaluation toxicologique.

6.1.4 Les nanoparticules inorganiques

L'absorption cutanée potentielle du bioxyde de titane (TiO₂) contenu dans les formulations de filtres solaires est au centre de préoccupations à cause du potentiel de production de radicaux libres et des changements à l'ADN des cellules – donc potentiellement de contribuer au développement de cancers.

Serpone *et al.* (2001) rapportent certaines études qui indiquent une absorption cutanée chez le rat, le lapin et l'humain du bioxyde de titane (TiO₂) contenu dans les formulations de filtres solaires. Toutefois, Lademann *et al.* (1999) n'ont pas observé d'absorption cutanée significative de nanocapsules enrobées de TiO₂ (17 nm) au-delà de la couche cornée de la peau de volontaires humains. L'absence d'absorption au-delà de la couche cornée de la peau a aussi été mise en évidence par Schulz *et al.* (2002) qui ont utilisé différentes formulations où le TiO₂ présentait diverses

dimensions, formes, degrés de compatibilité et combinaisons d'ingrédients. Leurs résultats rendent peu probable une absorption profonde dans le derme et le transport de substances dans la circulation sanguine. Une des premières études et des plus importantes études sur la comparaison de particules fines (250 nm) et ultrafines (20 nm) de TiO₂ a été publiée par Oberdörster *et al.* (1994). Dans cette expérience par inhalation réalisée chez le rat exposé à des concentrations semblables, les auteurs ont observé une rétention pulmonaire plus importante des particules ultrafines. Les particules de 20 nm se retrouvaient dans les ganglions lymphatiques en plus grand nombre, phénomène indiquant la pénétration des espaces interstitiels. La clairance pulmonaire des ultrafines était allongée et la translocation de ces particules dans l'interstitium pulmonaire était plus élevée. Les auteurs ont également observé une augmentation significative de signes ou de paramètres de l'inflammation avec les particules de 20 nm comparativement à des particules de 250 nm. Des dommages à l'épithélium pulmonaire, l'obstruction des pores de Kohn, le développement de foyers de fibrose interstitielle et l'altération des fonctions des macrophages étaient significativement plus élevés. La surface spécifique a été le paramètre qui était le mieux corrélé aux effets observés. Actuellement, NIOSH (<http://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/#oshrisks>) recommande une norme d'exposition plus faible pour le TiO₂ de dimensions nanométriques que pour le même produit à plus grande dimension (NIOSH 2005).

Dans une expérience faite par instillation intratrachéale chez le rat, Hohn *et al.* (2002) ont mis en évidence une augmentation des neutrophiles pulmonaires, paramètres précoces de l'inflammation, pour des nanoparticules de TiO₂ de 20-30 nm. Cet effet n'était pas aussi significatif avec l'administration de particules de 180 nm. Les auteurs concluent que la surface des particules est le paramètre déterminant de l'inflammation pulmonaire. Dans une expérience visant à évaluer l'hémocompatibilité de diverses formes du bioxyde de titane (TiO₂), Maitz *et al.* (2003) ont étudié différents paramètres tels l'agrégation plaquettaire et le temps de coagulation et n'ont pas observé d'effet de la forme nanocristalline sur du plasma humain riche en plaquettes.

Une étude *in vitro* réalisée par Lucarelli *et al.* (2004) a démontré que les nanoparticules de SiO₂ et de cobalt présentaient une activité pro-inflammatoire significative sur les cellules myélomonocytaires humaines alors que les nanoparticules de TiO₂ et de ZrO₂ possédaient une activité de bien moindre intensité. Étudiant des cellules endothéliales humaines, Peters *et al.* (2004), arrivent à des conclusions similaires à savoir que les nanoparticules de cobalt démontrent un potentiel pro-inflammatoire important alors que celles de TiO₂ et de SiO₂ ont un potentiel plus faible.

Dans une étude par ingestion faite chez la souris, Hillyer et Albrecht (2001) ont démontré la captation des nanoparticules d'or colloïdal par l'intestin, leur passage dans le sang et leur distribution au niveau du cerveau, des poumons, du cœur, des reins, de l'intestin, de l'estomac, du foie et de la rate. Cet effet était inversement proportionnel à la dimension des nanoparticules, donc, plus la particule était petite, plus le passage était important. Paciotti *et al.* (2004) et Hainfeld *et al.* (2004) ont étudié des formulations de nanoparticules d'or colloïdal injectée par voie intraveineuse à des souris chargées en cellules tumorales du colon (Paciotti *et al.*, 2004) et du sein (Hainfeld *et al.*, 2004). La distribution des nanoparticules s'est faite préférentiellement au site tumoral, sans accumulation significative au foie, à la rate ainsi qu'aux autres organes normaux des animaux, ce qui laisse croire à une faible toxicité de ce type de formulation thérapeutique. La survie à un an de souris à tumeurs induites de l'expérience de Hainfeld *et al.* (2004) était élevée (86 %) lorsque la dose maximale de nanoparticules d'or avait été administrée par voie intraveineuse avant la radiothérapie. Paciotti *et al.* (2004) ont conclu que pour atteindre la même performance antitumorale, la formulation de nanoparticules requérait des doses moins élevées.

Dans une étude *in vitro* s'intéressant aux trajectoires de vecteurs pharmacologiques (nanoparticules d'or modifiées), Tkachenko *et al.* (2004), ont mis en évidence divers degrés de captation des particules par les noyaux de cellules tumorales humaines du col de l'utérus et du foie ainsi que par

des cellules de fibroblastomes de souris. Les nanoparticules pouvaient traverser les trois barrières cellulaires des cellules tumorales pour atteindre le noyau, soit la membrane cellulaire, la membrane endosomale et la membrane nucléaire. Les chercheurs ne rapportent aucune indication relativement au comportement de cellules saines. Paciotti *et al.* (2004) n'ont pas noté de toxicité générale chez les souris exposées à la formulation de nanoparticules d'or colloïdal ; pour atteindre la même performance antitumorale, la formulation de nanoparticules demandait des doses moins élevées que pour des particules plus grosses.

Pour étudier la distribution de nanoparticules d'iridium-192, Kreyling *et al.* (2002) ont exposé des rats à des aérosols de nanoparticules de 15 et de 80 nm. Après l'exposition, les auteurs ont observé de l'iridium dans le foie, la rate, le cœur et le cerveau des animaux, phénomène deux fois plus important pour les nanoparticules de 15 nm. Les nanoparticules d'iridium sont insolubles et n'ont pas été absorbées de façon significative dans l'intestin. Les auteurs concluent à une translocation vers les organes, résultant de la mise en circulation des nanoparticules par les vaisseaux sanguins pulmonaires.

Oberdörster *et al.* (2002) ont examiné la distribution corporelle de nanoparticules de 20 - 29 nm de carbone-13 (insoluble) dans une étude faite par inhalation chez le rat. Aucune élévation dans plusieurs organes des animaux n'a été observée (poumons, cœur, cerveau, bulbe olfactif et reins) et ce, jusqu'à 24 heures après l'exposition. Les chercheurs ont toutefois observé une accumulation importante de carbone-13 dans le foie des animaux des 2 groupes, 18 et 24 heures après l'exposition. Les auteurs expliquent la distribution hépatique par une translocation des nanoparticules du système respiratoire à la circulation systémique puis au foie. Les auteurs n'excluent pas que des nanoparticules aient pu remonter des voies respiratoires vers le système digestif haut, et ensuite être captées par le foie.

Dans une autre étude par inhalation de plus longue durée chez le rat, Oberdörster *et al.* (2004) ont étudié la distribution cérébrale de carbone-13. L'analyse du cerveau, du cervelet et des bulbes olfactifs des animaux a mis en évidence une captation significative chez les rats exposés, qui a persisté seulement dans le bulbe olfactif. Pour expliquer la captation cérébrale de carbone-13, les auteurs postulent une translocation du poumon vers le sang, puis le passage à travers la barrière hémato-encéphalique. Un transport à partir des zones respiratoires vers les bulbes olfactifs, puis une translocation par migration axonale au cerveau ont également pu contribuer au transport des nanoparticules.

Zhang *et al.* (2000) ont étudié chez le rat l'effet de l'instillation intratrachéale de la forme nanoparticulaire de cobalt en comparaison avec l'administration de microparticules de cobalt de 5 µm. Les auteurs ont observé des signes d'inflammation pulmonaire et d'atteinte de l'épithélium beaucoup plus importants avec le cobalt nanométrique. Zhang *et al.* (2005b) rapportent que Donaldson et son équipe avaient démontré que des formes nanoparticulaires (< 50 nm) de bioxyde de titane, d'oxyde d'aluminium et de noir de carbone augmentaient les paramètres de l'inflammation pulmonaire 10 fois plus que l'administration de particules fines des mêmes produits. L'évidence épidémiologique (Gardiner *et al.*, 1992) suggère un risque respiratoire potentiel accru dans la production de noir de carbone où des travailleurs peuvent potentiellement être exposés à des particules de dimensions nanométriques.

Peters *et al.* (2004), étudiant le comportement et la viabilité de cellules endothéliales humaines *in vivo*, observent que les nanoparticules de chlorure de polyvinyle (PVC), TiO₂, de SiO₂, de cobalt et de nickel étaient incorporées dans les vacuoles des cellules. Les nanoparticules de cobalt démontrent un potentiel proinflammatoire et cytotoxique important, alors que celles de SiO₂ ont un potentiel proinflammatoire faible. Les nanoparticules de TiO₂ démontrent un potentiel encore moindre, mais

observable, en débit du fait que cette substance est souvent considérée comme biologiquement inerte. Les nanoparticules de PVC et de nickel (Ni) n'engendrent pas ces effets.

6.1.5 Les nanocapsules et nanocoquilles

Dans une étude *in vitro*, Zhou *et al.* (2005) démontrent que l'utilisation d'une formulation de nanosphères pour administrer du trioxyde d'arsenic, réduit la toxicité sanguine de ce produit utilisé contre le cancer de la vessie et rend son action plus spécifique aux cellules cancéreuses. Les autres études identifiées (Arahamian *et al.*, 1987 ; Cahouet *et al.*, 2002 ; Torres-Lugo *et al.*, 2002) portent sur l'utilisation de nanosphères dans le domaine pharmacologique et ne seront pas traitées ici.

6.1.6 Les puits quantiques et les nanocristaux

Les puits quantiques sont utilisés, entre autre, comme sondes fluorescentes dans l'imagerie médicale diagnostique et en thérapeutique, en raison de leurs propriétés optiques et de leur capacité à établir des liens covalents avec des peptides, des anticorps, des acides nucléiques et d'autres molécules de faibles poids (Smith *et al.*, 2004). Les études rapportées dans la littérature traitent de l'utilisation de puits quantiques enrobés de différentes substances (Chan et Nie, 1998, cités dans Smith *et al.*, 2004 ; Akerman *et al.*, 2002 ; Dubertret *et al.*, 2002 ; Kirchner *et al.*, 2005 ; Green et Howman, 2005 ; Lam *et al.*, 2003).

Certains de ces produits semblent pouvoir s'attaquer préférentiellement à des cellules cancéreuses alors que les différents enrobages ont un impact majeur sur la captation des nanoparticules par différents organes. Plusieurs études *in vivo* semblaient démontrer l'absence de toxicité des puits quantiques sur le développement normal des organismes non mammaliens. Toutefois, selon certains chercheurs, la stabilité des complexes à long terme et leur dégradation complète avant élimination, demandent encore à être évaluées. Dans une étude *in vitro* réalisée pour évaluer la cytotoxicité des puits quantiques de CdSe sur des cellules hépatiques, Derfus *et al.* (2004) ont observé que la cytotoxicité était bien réelle et que l'oxydation de surface des puits quantiques produisait des ions Cd²⁺, reconnus cancérigènes. L'encapsulation des puits quantiques avec du ZnS avait tendance à réduire cet effet et il devenait presque nul avec encapsulation par de l'albumine sérique bovine.

6.1.7 Portées et limites des données actuelles reliées aux nanoparticules

Quoique la présente section ait permis de présenter les résultats de plusieurs études portant sur la toxicité de nanoparticules spécifiques (fullerène, nanotube de carbone, puits quantiques...), il demeure que celles-ci ont fait l'objet de relativement peu d'études. Les données disponibles ne sont que parcellaires et ne couvrent qu'une infime fraction des informations requises afin de conclure définitivement sur la toxicité ou l'innocuité de l'une ou l'autre des nanoparticules. Les recherches en cours devraient contribuer à mieux comprendre les risques potentiels reliés à ces différents produits.

6.2 Particules de dimensions nanométriques et ultrafines

Tel que déjà mentionné, les résultats des études toxicologiques sont nettement insuffisants pour permettre de conclure mais la majorité des études soulèvent la possibilité de dangers pour la santé des travailleurs exposés aux nanoparticules. Ces limitations de connaissances des risques potentiels reliés aux nanoparticules sont d'autant plus importantes que le développement rapide de nouveaux produits aux caractéristiques chimiques et physiques propres à un usage ciblé pourra également conduire à des propriétés biologiques et toxiques spécifiques, ce qui ne fera qu'accroître le défi de l'évaluation du risque dans toutes les situations particulières.

Dans un tel contexte, il nous est apparu essentiel de rapporter les résultats des synthèses des connaissances sur les effets des nanoparticules sur la santé qui ont été publiées par des organismes reconnus ou par des auteurs spécialisés dans le domaine (Aitken *et al.*, 2004; Arnall, 2003; Bodegal *et al.*, 2003; Bordé *et al.*, 2002; Borm et Kreyling, 2004; Christiansen, 2004; Commission européenne, 2004b; Dreher, 2003; Durrenberger *et al.*, 2004; Feigenbaum *et al.*, 2004; Health and Safety Executive, 2004a, 2004b, 2004c; Hoet *et al.*, 2004a, 2004b; Kirchner *et al.*, 2005; Lamy, 2005; Malsch *et al.*, 2004; Mark, 2005b; Morrison *et al.*, 2003; Oberdörster *et al.*, 2000, 2005a, 2005b; Royal Society and Royal Academy of Engineering, 2004).

Une première constatation est que ces synthèses ont souvent une portée différente et qu'elles concluent, tout comme nous, au manque de données actuelles. Tout comme l'ont fait certains de ces organismes, les auteurs du présent rapport ont décidé d'intégrer certains éléments de connaissances accumulées sur la toxicité des particules de tailles semblables aux nanoparticules auxquelles sont exposés certains travailleurs car la littérature scientifique est relativement riche d'informations sur la toxicité des particules ultrafines. Ces particules ultrafines ou nanofines ont moins de 100 nm de diamètre aérodynamique et sont normalement générées comme produits secondaires indésirables de plusieurs procédés. On les retrouve, par exemple, dans les fumées de soudage, dans les émissions de moteurs diesel et dans les fumées de multiples opérations réalisées à hautes températures. Elles sont également souvent reliées à la pollution atmosphérique. Il convient ici de résumer une partie de l'information disponible sur ces produits afin d'avoir une vue d'ensemble des connaissances actuelles relatives à la toxicité des particules ultrafines de dimensions nanométriques.

6.2.1 Les principaux facteurs influençant les mécanismes de toxicité

Kirchner *et al.* (2005) rapportent que trois principaux facteurs contribuent à la toxicité des nanoparticules absorbées par un organisme. Un premier facteur de toxicité serait lié à la composition chimique. Par exemple, pour les nanomatériaux peu solubles, l'émission d'ions toxiques liés à la décomposition partielle des nanomatériaux pourrait être favorisée par leur ratio surface / volume élevé. Deuxièmement, une toxicité cellulaire non liée à la composition chimique, résulte du potentiel d'adhésion des nanoparticules aux cellules ou à leur incorporation cellulaire. Ceci pourrait être vrai même dans le cas de particules traditionnellement considérées comme biologiquement inertes. Borm et Kreyling (2004) attirent alors l'attention sur les effets liés à leurs propriétés de surface (absorption, liaison et transport) et à leurs dimensions. Finalement, Kirchner *et al.* (2005) rapportent une toxicité liée à la forme des nanoparticules, comme le potentiel d'empaler la cellule qu'ont les nanomatériaux de formes longilignes dont les nanotubes de carbone.

Pour l'interprétation des effets des particules nanométriques et ultrafines absorbées par inhalation, Borm et Kreyling (2004) postulent qu'on doit s'intéresser aux 5 "D": *dose*, *déposition*, *dimension*, *durabilité* et mécanismes de *défense*. Dans le cas des nanoparticules, cette relation *dose-dimension* permet de relier la toxicité à la concentration surfacique. La *dose* au site pulmonaire détermine la toxicité potentielle et cette dose est déterminée par la concentration et les *dimensions* des particules.

La *déposition* des nanoparticules dans l'arbre pulmonaire est extrêmement dépendante de la granulométrie des particules comme nous le verrons un peu plus loin. La *durabilité* d'un groupe de particules sera plus élevée si elles sont insolubles et ne peuvent être dégradées ou éliminées par le poumon. On assistera alors à une accumulation locale importante, s'il y a une exposition soutenue. Le système respiratoire comporte différents mécanismes de *défense* visant à éliminer les particules indésirables et la toxicité sera souvent fonction de l'efficacité de ces mécanismes à prendre charge les nanoparticules.

6.2.2. Dépôt pulmonaire des poussières ultrafines

Il est bien connu en hygiène industrielle qu'un travailleur exposé à des substances pouvant être aéroportées présente trois principales voies potentielles d'absorption : l'absorption pulmonaire, l'absorption cutanée et l'absorption par ingestion.

Les poumons constituent la principale voie d'entrée des poussières dans l'organisme humain. Le dépôt des poussières le long de l'arbre pulmonaire varie considérablement en fonction de la granulométrie des poussières ultrafines et de leur comportement dans l'air. Normalement, pour les poussières plus grossières rencontrées dans les milieux de travail, la proportion des poussières se déposant dans les alvéoles augmente avec la diminution du diamètre de la particule pour atteindre une valeur maximale de l'ordre de 20 % pour des particules de 3 micromètres. Ce pourcentage diminue graduellement par la suite. Cette situation a amené les hygiénistes et les médecins du travail à développer le réflexe que plus la particule est petite, plus elle se dépose profondément dans les poumons. Attention, la situation est tout autre avec les nanoparticules !

La figure 5, tirée de Witschger et Fabriès (2005) et reproduite avec l'autorisation de l'Institut National de Recherche Scientifique en France (INRS), illustre le taux de dépôt dans les différentes régions pulmonaires en fonction de la grosseur des particules. Cette figure illustre clairement qu'aucune particule de 1 nm de diamètre aérodynamique, soit 0,001 micromètre, n'atteint les alvéoles alors que 80 % se déposent au niveau du nez et du pharynx, les autres 20 % se situant dans la région de la trachée et des bronches. À cette dimension, la rétention des nanoparticules inhalées est de près de 100 %.

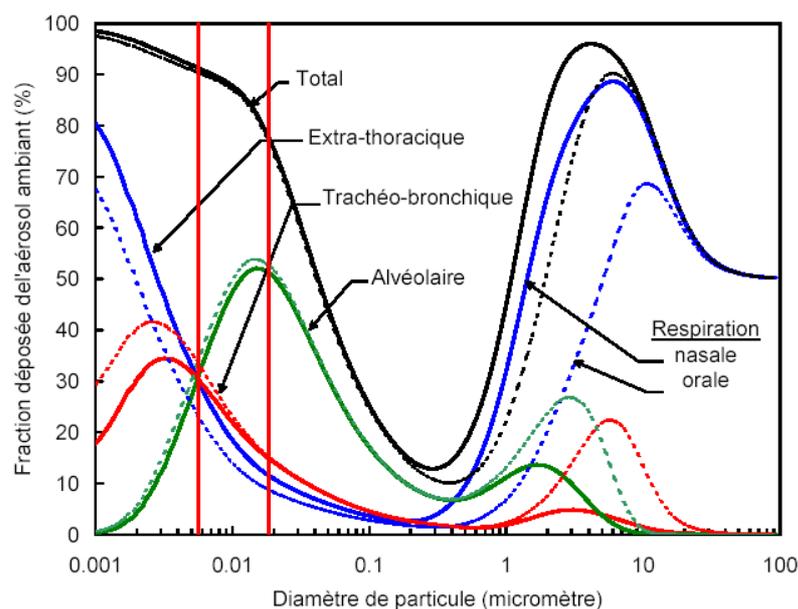


Figure 5 : Prédiction du dépôt total et régional des particules dans les voies respiratoires en fonction de la taille des particules (41). Reproduit avec autorisation de l'INRS-France.

En accroissant la dimension des particules à 5 nm (ligne verticale la plus à gauche), 90 % de l'ensemble des particules inhalées sont retenues dans le poumon et celles-ci se déposent alors de façon relativement uniforme dans les trois régions. L'absorption pulmonaire totale de particules de 20 nm (seconde ligne verticale plus à droite) diminue à 80 % mais plus de 50 % des particules de

l'ordre de 20 nm se déposent au niveau des alvéoles. Cela signifie donc que 20 % des particules inhalées pénètrent dans le poumon mais ressortent de celui-ci lorsque l'on exhale. La granulométrie des particules a donc un impact majeur sur le site de dépôt pulmonaire (Witschger et Fabriès 2005 ; Oberdorster 2005b). Dans plusieurs procédés de fabrication de nanoparticules, la granulométrie peut également varier beaucoup en fonction de l'étape où en est rendue la production. Pour comprendre le comportement des poussières et les phénomènes d'agrégation, il est recommandé de consulter le rapport IRSST (Ostiguy et al., 2006).

Compte tenu des différences importantes de surface de chacune des trois régions pulmonaires, même si la masse de particules ultrafines de 20 nm qui se déposent dans la région alvéolaire représente plus de 50 % du total, la concentration de poussières déposées, par unité de surface dans le poumon, sera plus de 100 fois supérieure dans la région nasale et plus de 10 fois supérieure dans la région de la trachée et des bronches (Oberdorster, 2005b). Ces différences au niveau de la distribution des poussières dans les poumons pourront avoir des conséquences importantes sur les effets à la santé des particules ultrafines inhalées et sur les mécanismes d'élimination impliqués (Kim et Jaques, 2000 ; Schiller et al., 1988 ; Jacques et Kim, 2000 ; Daigle et al., 2003 ; Oberdorster, 2005a, 2005b ; Zhang et al., 2005b).

6.2.3. L'élimination des poussières déposées dans les poumons

L'organisme humain dispose de différents mécanismes de défense pour éliminer ces corps étrangers indésirables. Deux procédés sont impliqués : la dissolution chimique pour les particules solubles et la translocation physique, c'est-à-dire le transport d'un endroit à un autre, pour les particules insolubles ou peu solubles. Les poussières ultrafines solubles agiront au site de la solubilisation et ne seront pas traitées ici, les effets étant très variables en fonction de la composition des poussières.

Par translocation, les particules insolubles ou peu solubles déposées dans l'arbre pulmonaire sont éliminées du système respiratoire. Les particules les plus grosses qui se déposent normalement dans les parties supérieures des poumons, principalement au niveau de la trachée et des bronches, sont éliminées par le mécanisme d'ascenseur mucociliaire où les muqueuses de la trachée et des bronches sont recouvertes de cellules ciliées qui forment un ascenseur et repoussent le mucus contenant les particules vers le système digestif. C'est normalement un mécanisme efficace qui élimine les particules en moins de 24 heures, même les particules ultrafines (Kreyling *et al.*, 2002).

Au niveau alvéolaire, les macrophages vont prendre charge des particules insolubles par un mécanisme de phagocytose où les macrophages vont entourer les particules, les digérer si elles le peuvent et se diriger lentement vers l'ascenseur mucociliaire pour leur élimination. Ce processus est relativement lent et démontre une demi-vie de plus de 100 jours chez l'homme (HSE 2004a, 2004b; Oberdorster, 2005b). L'efficacité de la phagocytose est par contre fortement dépendante de la forme et de la grosseur de la particule. Plusieurs études semblent démontrer que les particules ultrafines non agglomérées déposées dans les alvéoles ne sont pas phagocytées de façon efficace par les macrophages, ceux-ci étant par contre très efficaces dans le domaine de un à trois micromètres, donc pour des particules beaucoup plus grosses (Tabata et Ikada, 1988, Green *et al.*, 1998). Les macrophages pulmonaires ne peuvent pas prendre efficacement en charge les fibres longues de plus de 20 micromètres.

La prise en charge peu efficace des poussières ultrafines par les macrophages peut conduire à une importante accumulation de particules si l'exposition est poursuivie ainsi qu'à une plus grande interaction de ces particules avec les cellules épithéliales des alvéoles. Des études ont démontré que certaines particules ultrafines peuvent traverser l'épithélium et rejoindre les tissus interstitiels (Oberdorster *et al.*, 1992, 2000 ; Kreyling et Scheuch, 2000). Ce phénomène semble plus important

pour des espèces supérieures tels le chien et le singe que chez les rongeurs (Nikula *et al.*, 1997 ; Kreyling et Scheuch, 2000). Une fois l'épithélium franchi, une fraction des particules pourra rejoindre les nodules lymphatiques par transport interstitiel.

Pour les particules ultrafines de dimensions nanométriques, deux autres mécanismes sont maintenant reconnus (Oberdörster, 2005a, 2005b). Les particules ultrafines peuvent franchir les organes extra-pulmonaires via la circulation sanguine. De plus, certaines particules peuvent être transportées le long des axones des nerfs sensitifs vers le système nerveux central. Ces deux mécanismes pourraient jouer un rôle majeur dans le développement de certaines maladies cardiaques ou du système nerveux central mais ces phénomènes demeurent à être clairement démontrés chez l'homme. Katz *et al.* (1984) ont décrit le transport neuronal de microsphères de 20 à 200 nm du nez vers le cerveau. L'inhalation de particules de carbone radiomarquées de 35 nm a conduit à une accumulation significative dans le bulbe olfactif de rats sept jours après l'exposition. Plusieurs études ont permis de démontrer que dans le cas d'exposition de rats à des poussières ou à des fumées de soudage contenant du manganèse, une fraction du manganèse pouvait franchir la barrière hémato-encéphalique en circulant directement du nez au cerveau par les nerfs olfactifs, permettant ainsi au manganèse de s'accumuler au cerveau. De telles études ont également été réalisées sur divers métaux solubles et ont conduit aux mêmes conclusions (Tjalve et Henriksson, 1999 ; Brenneman *et al.*, 2000 ; Dorman *et al.*, 2002 ; HSE 2004a, 2004b ; Oberdörster *et al.*, 2004 ; Ostiguy *et al.*, 2003, 2005 ; Salehi, 2005).

6.2.4. Les effets des poussières ultrafines inhalées

Les particules réactives ou présentes en quantité suffisante, peuvent activer ou détruire les macrophages ou l'épithélium et produire un mécanisme inflammatoire pathogène pour la fonction pulmonaire. Si l'exposition pulmonaire aux poussières est forte et répétée, les mécanismes de défense naturels peuvent ne plus suffire à la tâche. Dans leur modèle développé en 2003, Faux *et al.* expliquent comment une surcharge de poussières peu solubles peut générer des radicaux libres oxydants, conduire à un déficit en antioxydants, créer un stress oxydatif et conduire à l'inflammation. Par la suite, toute une série de réactions susceptibles de conduire au développement de maladies pulmonaires professionnelles est enclenchée.

Les connaissances de la toxicité pulmonaire reliée aux particules nanométriques étant limitées, nous rapporterons les principaux effets toxiques connus et reliés à des particules respirables ou ultrafines pouvant atteindre quelques micromètres, soit jusqu'à plus de 1000 nm. Par la suite, nous établirons le niveau de connaissances relatif aux particules nanométriques afin d'en tirer des conclusions générales.

Les poussières retrouvées dans les milieux de travail, souvent de l'ordre du micromètre, peuvent s'accumuler dans les poumons et conduire à plusieurs maladies pulmonaires d'origine professionnelle dont la pneumoconiose (amiantose, silicose...), la fièvre du fondeur, l'asthme professionnel, la béryllose et le cancer pulmonaire. Donaldson (2005) dresse un bilan des connaissances actuelles dans le domaine. Au niveau pulmonaire, il apparaît clairement que la toxicité est reliée au stress oxydatif causé par la présence de métaux de transition, d'une fraction organique ou par une très haute surface spécifique des poussières déposées. Ce stress oxydatif peut conduire à l'inflammation de cellules épithéliales. La section sur les fullerènes a permis de noter que des effets toxiques de ces nouvelles molécules sur les cellules sont également reliés à un mécanisme de stress oxydatif.

Les maladies pulmonaires les plus courantes sont les pneumoconioses qui peuvent être causées par des poussières fibreuses ou non et constituent une altération de la structure pulmonaire provenant

d'une accumulation de poussières dans le poumon. Ceci exclut l'asthme, la bronchite et l'emphysème (Faux *et al.*, 2003).

Une pneumoconiose peut varier grandement en gravité, allant de très légère à très sévère. Dans les cas légers, l'accumulation de poussières aux poumons ne cause que des effets bénins à la structure des poumons sans conséquences néfastes. C'est souvent le cas, par exemple, lors d'exposition aux poussières de fer ou d'étain qui peuvent éventuellement conduire à la sidérose ou la stannose (HSE, 2004a, 2004b, 2004c). Dans des cas plus sévères, comme c'est souvent le cas suite à une exposition à l'amiante (amiantose) et à la silice (silicose), des modifications fibrotiques dans le poumon conduisent à des déficiences importantes au niveau des échanges gazeux. La capacité pulmonaire devient alors très réduite et la maladie peut être mortelle. Dans plusieurs cas, ces substances, silice et amiante, ont conduit au développement de cancers pulmonaires. L'exposition aux fibres d'amiante peut également conduire au développement de mésothéliome (HSE, 2004a, 2004b ; Patty's, 1993).

L'asthme professionnel peut également être causé par des poussières ou des aérosols atteignant les poumons. Dans le cas de l'asthme, le poumon devient hypersensible et sujet à de la constriction, ce qui conduit à une obstruction au passage de l'air. La réaction est souvent de type allergique. La bronchite est une inflammation des bronches qui peut également être due à l'accumulation de poussières au niveau bronchique. Cette condition peut également provoquer une obstruction au passage de l'air et la bronchite se caractérise par une sécrétion importante de mucus (HSE, 2004a, 2004b ; Patty's, 1993). L'emphysème, souvent reliée à la fumée de cigarette mais pouvant également provenir d'exposition aux poussières en milieu de travail, se caractérise par le bris de certaines parois alvéolaires. La conséquence directe est que l'échange gazeux se fait plus difficilement, la surface disponible pour ces échanges étant diminuée.

Qu'en est-il de la toxicité pulmonaire des nanoparticules ? Les données présentées à la section 6.1 de même que les principales revues de littérature disponibles suggèrent toutes, à partir du corpus de connaissances développées chez le rat, qu'à masse égale, les nanoparticules sont plus toxiques que les microparticules pour un même produit.

Une des premières études illustrant cet effet est celle de Ferin *et al.* (1992) qui porte sur des particules de TiO₂. Les chercheurs ont exposé des rats à des nanoparticules agglomérées de TiO₂ dont les particules élémentaires avaient un diamètre moyen de 21 nm avec un agglomérat de 250 nm. Ils ont également exposé des rats à des particules de TiO₂ de 250 nm. Les deux fractions ayant les mêmes caractéristiques granulométriques à cause de l'agrégation des nanoparticules, les chercheurs ont assumé que les poussières se déposaient au même endroit dans le poumon du rat. Les deux fractions (nanométrique et non nanométrique) ont induit des réactions inflammatoires aux niveaux alvéolaire et interstitiel. Par contre, la réaction causée par les particules nanométriques était beaucoup plus forte (jusqu'à 43 fois) et soutenue que pour les particules micrométriques. Les deux produits ont conduit à une fibrose pulmonaire qui était beaucoup plus sévère dans le cas de la fraction nanométrique. Des dommages épithéliaux ont été rapportés pour la fraction nanométrique, mais non pour la fraction plus grossière. Sur une base massique, la clairance des nanoparticules était environ trois fois plus lente que pour les microparticules. Quoique des différences marquées aient été observées sur une base de masse de produit, les résultats sont devenus comparables lorsque les chercheurs ont plutôt considéré la surface des produits. Les particules plus petites ont une plus grande surface spécifique que les plus grosses pour une même masse et la différence de réactivité semble être reliée à cet accroissement de surface pour les nanoparticules.

Les conclusions de l'étude de Ferin *et al.* (1992) ont été confirmées par plusieurs équipes de recherche et sur différents produits. C'est le cas notamment pour l'oxyde d'aluminium, Al₂O₃ (Oberdörster *et al.*, 1990), le cobalt métallique (Zhang *et al.*, 2000), l'oxyde de titane, TiO₂ (Borm *et al.*, 2000 ; Heinrich *et al.*, 1995 ; Lee *et al.*, 1985 ; Oberdörster *et al.*, 1992 ; Renwick *et al.*, 2004) et

le noir de carbone (Gallaher *et al.*, 2003 ; Gilmour *et al.*, 2004 ; Li *et al.*, 1996 ; Renwick *et al.*, 2004).

Driscoll (1996) rapporte que pour différentes particules insolubles et non cytotoxiques, des tumeurs pulmonaires étaient observées chez le rat lorsque la surface totale des particules inhalées était supérieure à 2000 cm². Tran *et al.*, (2000) ont suggéré une valeur limite de 200 à 300 cm² avant que les poussières de TiO₂ de différentes granulométries ne causent d'inflammation pulmonaire. Dans sa revue des connaissances actuelles, HSE (2004a) mentionne également que les propriétés physico-chimiques, les propriétés de surface, les propriétés catalytiques et de fort potentiel à générer des radicaux libres (Donaldson *et al.*, 1996 ; Zang *et al.*, 1998) sont autant de facteurs pouvant contribuer à une toxicité plus élevée des nanoparticules comparativement aux microparticules.

Zang *et al.*, (1998) ont démontré que des nanoparticules de nickel métallique causaient une inflammation plus importante que le cobalt métallique ou le TiO₂. Le cobalt avait un potentiel inflammatoire plus élevé que le TiO₂. Le TiO₂ a démontré une faible capacité de former des radicaux libres alors que les deux métaux ont démontré un potentiel comparable. Un autre facteur pouvant influencer sur la toxicité des nanoparticules serait leur capacité à se désagglomérer dans le poumon. Ainsi, Oberdörster *et al.*, (1992) ont démontré une translocation des nanoparticules dans l'interstice pulmonaire. Ce phénomène était plus important avec des nanoparticules de TiO₂ comparativement au noir de carbone. Les auteurs ont associé cette différence à la facilité relative de désagglomération des nanoparticules dans les poumons.

Tel que mentionné précédemment, les traitements de surface peuvent modifier totalement la toxicité des nanoparticules, que celles-ci se retrouvent dans le poumon sous forme de particules unitaires ou d'agglomérats. Oberdörster (2001) a d'ailleurs démontré qu'un traitement de surface de nanoparticules de TiO₂ a substantiellement modifié leur toxicité. Plusieurs études pharmacologiques visant le développement de nouveaux médicaments exploitent d'ailleurs cette caractéristique.

Tel que décrit dans la section sur l'élimination des poussières déposées dans les poumons, certaines nanoparticules peuvent franchir la barrière pulmonaire, devenir disponibles de façon systémique et causer des effets ailleurs dans l'organisme. La toxicité de ces nanoparticules circulant dans divers organes n'est pas totalement connue (HSE, 2004a, 2004b, 2004c; Donaldson, 2005; Oberdörster 2005a, 2005b). Néanmoins, des études animales sur des particules ultrafines ont démontré de l'inflammation pulmonaire avec changement pathologique et une translocation des particules vers des tissus extra-pulmonaires.

Plusieurs études suggèrent des effets systémiques possibles des nanoparticules (HSE, 2004a, 2004b, 2004c; EPAQS, 2001; Ibal-Mulli *et al.*, 2002; Donaldson 2005). En effet, selon certains auteurs, les fractions fines des particules polluantes, celles dans le domaine nanométrique, passeraient directement du poumon au sang, modifieraient la viscosité sanguine et seraient ainsi responsables des effets observés (EPAQS 2001; MacNee *et al.*, 2000).

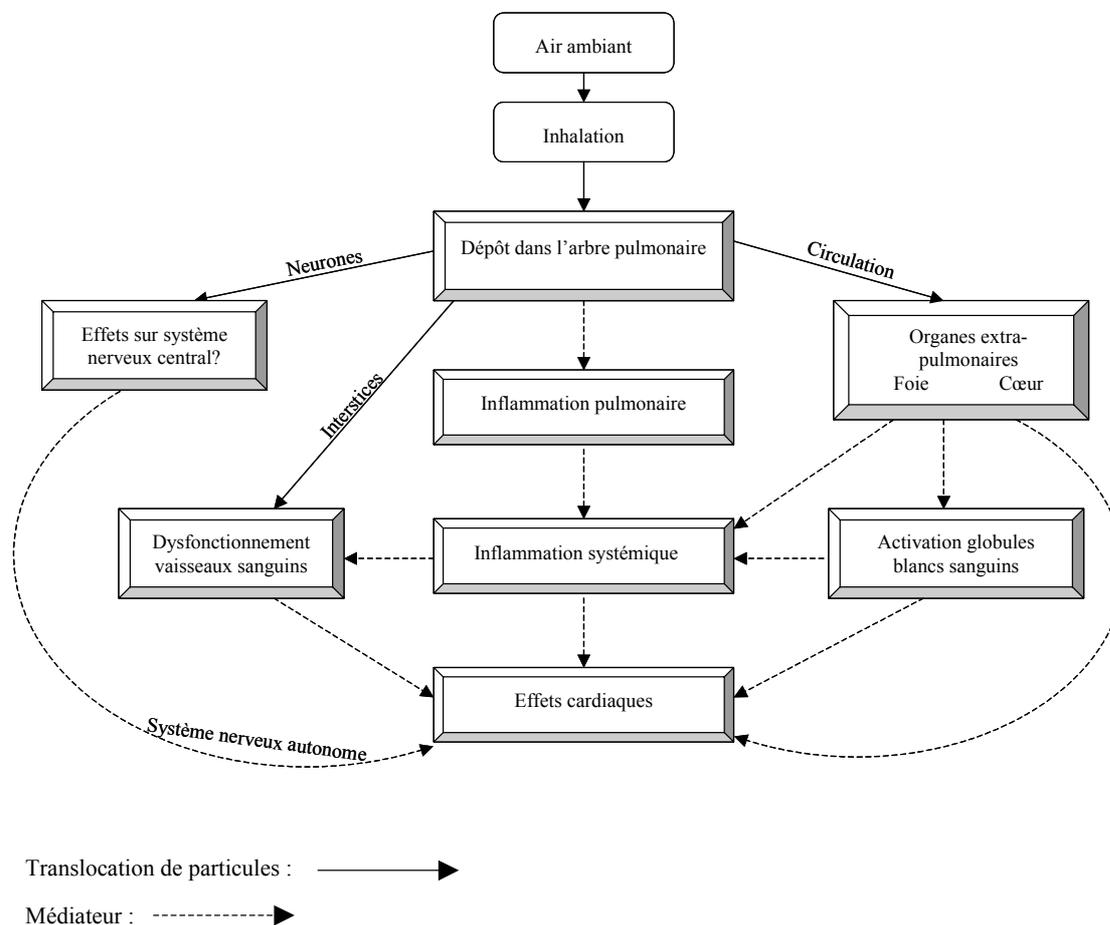
D'autres études suggèrent que la fièvre du fondeur se déclarant suite à une exposition aiguë serait également reliée aux particules de dimensions nanométriques produites lors des opérations de fonte et de soudage et contenant différents métaux tels le zinc ou le cadmium (Oberdörster *et al.*, 1995).

La translocation de particules inhalées ultrafines dans la circulation sanguine pourrait affecter la fonction endothéliale et promouvoir la thrombose et d'autres problèmes du système sanguin dont une coagulation sanguine accrue (Nemmar *et al.*, 2002a ; Elder *et al.*, 2000, 2002, 2004 ; Zhou *et al.*, 2003 ; Kreyling *et al.*, 2002). Ce phénomène a été démontré chez le hamster (Nemmar *et al.*, 2002b, 2003) mais la situation chez l'homme demeure ambiguë.

Chez l'homme, au niveau cardio-vasculaire, des études épidémiologiques de même que des études sur volontaires, ont démontré que le niveau de particules inhalées a des effets directs sur la physiologie cardiovasculaire avec des altérations du rythme cardiaque et du diamètre artériel. D'ailleurs, plusieurs études épidémiologiques (Wichmann *et al.*, 2000 ; Peters *et al.*, 1997, Penntinen *et al.*, 2001, Pekkamén *et al.*, 2002) ont identifié une relation directe entre l'exposition aux poussières ultrafines, de dimensions nanométriques, et des effets respiratoires et cardio-vasculaires. Des relations significatives ont été établies dans plusieurs études épidémiologiques et ont démontré qu'une augmentation du niveau de pollution de l'air en fines particules, provenant principalement des émissions de véhicules, conduisait à un accroissement de la morbidité et de la mortalité de populations plus fragiles aux problèmes respiratoires et cardiaques (Bruske-Hohlfeld *et al.*, 2005). Des études cliniques contrôlées en laboratoire ont démontré une déposition des poussières ultrafines tout le long de l'arbre pulmonaire, le tout accompagné de problèmes cardiovasculaires (Daigle *et al.*, 2003 ; Brown *et al.*, 2002 ; Pietropaoli *et al.*, 2005 ; Oberdörster, 2005a, 2005b). Des études chez des mineurs du charbon exposés à des poussières ultrafines ont démontré l'accumulation de telles poussières au niveau du foie et de la rate (Donaldson, 2005). L'accumulation était plus élevée chez les mineurs démontrant des problèmes pulmonaires sévères, suggérant ainsi que des poumons endommagés ou avec d'importants dépôts favorisent le passage des particules ultrafines vers le système sanguin.

En résumé, les poussières ultrafines, de mêmes dimensions que les nanoparticules, pénètrent principalement dans l'organisme via l'inhalation et se déposent dans les poumons, une partie pouvant se rendre directement au cerveau via les nerfs olfactifs. Les poumons ne réussissent pas nécessairement à éliminer ces particules indésirables qui causent alors de l'inflammation pulmonaire qui peut conduire au développement de certaines maladies pulmonaires. De plus, certaines de ces très fines poussières peuvent franchir les différentes barrières de protection pulmonaire, se rendre au système sanguin et être distribuées dans toutes les parties du corps où elles pourront causer des dommages de différentes natures. Oberdörster (2005b) résume les effets sur l'organisme de l'inhalation de poussières ultrafines de dimensions nanométriques. Les particules qui ont subi une translocation peuvent alors devenir des médiateurs causant divers effets à l'organisme. La figure 6 résume les effets potentiels des particules ultrafines inhalées.

Figure 6 : Effets potentiels des particules ultrafines inhalées (Traduit et reproduit avec permission du Dr Gunter Oberdörster, 2005b).



6.2.5. Absorption par voie cutanée

La peau est constituée de trois couches distinctes superposées : la couche externe ou épiderme, le derme et la couche sous-cutanée interne. La paroi externe de l'épiderme, le stratum corneum, est composée de cellules mortes de peau empilées les unes sur les autres et liées ensemble par la kératine. Ceci offre une barrière normalement efficace contre la pénétration par des poussières alors que la vitesse d'absorption de produits liquides varie selon leurs propriétés physico-chimiques. Ainsi, la plupart des études ayant porté sur des particules de dimensions micrométriques n'ont pas relevé de problèmes importants suite à des contacts cutanés, sauf dans des conditions d'irritation locale, d'abrasion ou de sensibilisation à certains métaux suite à une solubilisation à la surface de la peau (HSE, 2004a). Quelques études récentes ont permis de mettre en évidence une certaine pénétration cutanée de particules ultrafines de béryllium (NIOSH, 2003) et la formation de nodules cutanés (Muller-Quernheim, 2003). Néanmoins, les études effectuées jusqu'à maintenant divergent et ne permettent pas de conclure quant au potentiel d'absorption cutanée des nanoparticules. En dépit de ce manque de connaissances, certains produits contenant des nanoparticules sont commercialement disponibles, tels certains rouges à lèvres contenant des oxydes de fer de même que des crèmes

solaires contenant du TiO₂. D'ailleurs, pour le TiO₂, Lademann *et al.* (1999) ont démontré que les nanoparticules ne pénètrent pas au-delà du stratum corneum sauf au niveau du poil où la concentration était très faible. Ces résultats ont été confirmés par Schultz *et al.* (2002). Dans leur revue des risques à la santé, le HSE (2004a, 2004b) conclue d'une part, que la toxicité systémique provenant de l'absorption cutanée de nanoparticules insolubles ne devrait pas causer de problèmes significatifs. D'autre part, il ne devrait pas y avoir de différences significatives entre les particules nanométriques et microparticules en terme d'effets systémiques suivant une exposition cutanée. Le risque de solubilisation de certaines composantes de ces particules et les effets toxiques qui peuvent leur être associés sont les mêmes que pour de plus grosses particules.

6.2.6. Absorption par ingestion

Des particules ingérées de moins de 20 µm (20 000 nm) peuvent traverser la barrière intestinale et se retrouver dans la circulation sanguine (Gatti et Rivasi, 2002). Hillyer et Albrecht (2001) rapportent une série de recherches faites en biopharmacologie qui indiquent que les particules de latex, de polystyrène et d'acide propylactique polyglycolique de 50 nm à 20 µm sont absorbées principalement par les plaques de Peyer du petit intestin, sans translocation significative à des tissus intestinaux non lymphoïdes. L'absorption intestinale serait liée à la dimension des particules, les petites étant davantage absorbées. La polarité est aussi un facteur non négligeable, les particules hydrophobes étant captées de façon préférentielle par rapport aux particules hydrophiles. La translocation peut être augmentée si les particules inertes sont couplées à des protéines comme la lectine ou l'invasine.

6.2.7. Commentaires sur la contribution de l'utilisation des nanomatériaux en biopharmacologie

Les applications potentielles des nanomatériaux au domaine biomédical et pharmacologique sont très nombreuses et ce domaine est en pleine expansion (Buxton *et al.*, 2003). Les nanoparticules utilisées en médecine ont la particularité de permettre une grande absorption par les cellules, ce qui les rend utiles comme vecteurs pharmacologiques ou colorants dans des compartiments cellulaires ou des organes cibles (Orive *et al.*, 2004). Les types de nanoparticules utilisées sont les dendrimères, les nanoparticules céramiques, les nanocapsules ou nanosphères, les liposomes, les micelles, les nanodispositifs hybrides. Les cibles privilégiées sont notamment les cellules musculaires lisses, les cellules néoplasiques, les médiateurs de l'inflammation, les protéines libérées lors d'inflammation virale et les organelles cellulaires comme les mitochondries. D'autres nanomatériaux peuvent être utilisés comme biosenseurs, marqueurs diagnostiques, dans le secteur de l'imagerie médicale. Un nanomatériau peut exercer des actions pharmacologiques combinées (ex: diagnostique et thérapeutique). Un autre domaine d'application important est la régénérescence tissulaire ainsi que les greffes et implants, en raison de la capacité de certains nanomatériaux d'agir notamment comme matrices propices à une croissance cellulaire.

Nous mentionnons ces applications sans entrer dans les détails, car la littérature scientifique à leur sujet est trop abondante et ce sujet déborde la portée de ce rapport. Bien que les buts de l'industrie pharmaceutique soient liés aux applications médicales, ce domaine de recherche met en évidence la variété de comportements possibles des nanoparticules *in vivo*. De plus, il faut reconnaître que les implications des études *in vitro* ou *in vivo* faites sur des cellules anormales sont actuellement difficiles à interpréter en regard de cellules saines. Cependant, il nous apparaît pertinent de le mentionner, car il est probable que la production industrielle ou l'utilisation industrielle de ces nanomatériaux puissent présenter un risque potentiel pour les travailleurs qui les manipulent - selon les conditions d'exposition. Les effets d'une telle exposition sont difficiles à prévoir puisque les voies d'exposition des travailleurs ne seraient probablement pas les mêmes que lors de l'administration de ces substances à des fins thérapeutiques ou diagnostiques. Toutefois, en raison du grand potentiel

d'absorption et de distribution des nanomatériaux, il se pourrait que l'inhalation, par exemple, puisse générer la circulation intravasculaire de certains nanomatériaux et éventuellement des effets cellulaires semblables à ceux visés par la médecine, ce qui pourrait être ou ne pas être souhaitable.

6.2.8. L'évaluation quantitative du risque d'exposition aux nanoparticules

Les experts internationaux réunis par la Commission européenne sont d'avis unanime que les effets délétères potentiels de nanoparticules ne peuvent être prédits à partir de la toxicité des matériaux en vrac de même composition chimique mais de plus grande dimension (Commission européenne, 2004b). D'autre part, l'évaluation du risque ne peut être établie avec précision, les relations doses-réponses n'étant pas suffisamment connues. Pour la plupart des particules qui peuvent devenir aéroportées et inspirées, la première préoccupation porte sur les atteintes potentielles au système respiratoire qui représente la voie d'absorption la plus probable en milieu de travail. La solubilité des particules affecte directement leur toxicité et la façon dont celles-ci doivent être évaluées ou analysées. En présence de particules solubles, la totalité de la masse déposée dans les voies pulmonaires deviendra disponible rapidement par dissolution dans les fluides biologiques. Ce mécanisme est bien connu pour les particules de plus grandes dimensions. Il est de même nature pour les nanoparticules. Pour les particules solubles, l'évaluation de la concentration massique totale de ces particules deviendra ainsi un bon indicateur de leur toxicité.

Par contre, des particules insolubles ou peu solubles conserveront leur forme et présenteront leur surface à l'organisme hôte. Il devient alors important de documenter la toxicité spécifique de ces nanoparticules pas ou peu solubles. En absence de connaissances adéquates, on devrait également porter attention au système cutané et à la possibilité d'ingestion de nanoparticules, notamment en adoptant des mesures d'hygiène sécuritaires strictes.

Pour évaluer les effets potentiels des nanoparticules sur la santé humaine, il est important de développer des connaissances permettant de répondre à plusieurs questions. Notamment, il faut documenter comment les nanoparticules sont absorbées par plusieurs voies de l'organisme humain (pulmonaire, cutanée et gastro-intestinale), comment les nanoparticules y sont distribuées (sang, système lymphatique) et dans quels organes les nanoparticules ont tendance à s'accumuler de façon importante (poumons, cerveau, reins, foie...), comment les nanoparticules sont métabolisées puis éliminées (Durrenberger, 2004).

7. LES NANOMATÉRIAUX, LEUR COMPORTEMENT ET LEUR DÉTECTION DANS L'AIR

7.1 Définition

Tel que mentionné précédemment, les dimensions des nanoparticules ne font pas l'unanimité et plusieurs auteurs différencient les nanoparticules des particules ultrafines. La définition qui s'impose actuellement cherche à définir les nanoparticules comme étant des particules ayant au moins une dimension plus petite que 100 nm ou 0,1 μm , et qui possèdent des propriétés différentes des particules de plus grands diamètres faites du même matériau (The Royal Society, 2004a, 2004b; Brouwer *et al.* 2004; Ji *et al.* 1999; Jacobson et Seinfeld, 2004). La figure 7 permet de comparer le diamètre de certains aérosols d'intérêt en hygiène industrielle.

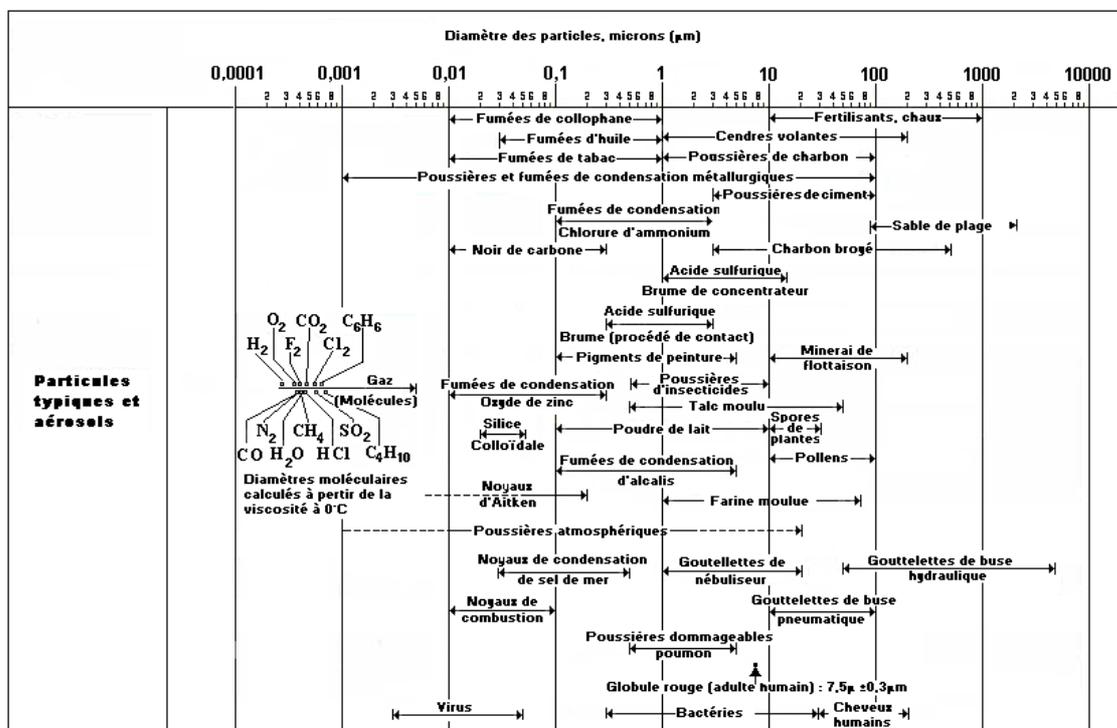


Figure 7: Distribution des diamètres de particules couramment retrouvées dans l'air. Les nanoparticules sont plus petites que 100 nm ou 0,1 μm .

Tel que déjà mentionné, deux facteurs importants contribuent aux changements de propriétés observés pour les nanoparticules par rapport aux matériaux plus volumineux: une surface relative par unité de masse beaucoup plus importante et une prédominance des effets quantiques. La première étant responsable des changements de réactivité tandis que la seconde, observée pour des particules de quelques dizaines de nm, explique les changements au niveau des propriétés optique, électrique et magnétique. En effet, des particules de 30 nm possèdent 5 % de leurs atomes en surface, celles de 10 nm en ont 20 % tandis que celles de 3 nm en possèdent près de 50 %. Le défi de l'hygiéniste consistera à faire une évaluation adéquate de l'exposition professionnelle.

7.2 Formation et comportement des particules nanométriques ou ultrafines

La taille des particules formées par un procédé dépend principalement du mécanisme qui préside à leur formation. Différents mécanismes sont responsables de la formation des nanoparticules ou de particules ultrafines. Les principaux mécanismes impliqués sont la nucléation, l'évaporation, la précipitation et l'attrition. Ces mécanismes de formation de nanoparticules de même que les principaux procédés industriels impliqués ont déjà été décrits à la section 5.2.

Lorsque les particules sont très fines et peuvent être qualifiées de nanoparticules, les forces de diffusion deviennent importantes et expliquent leurs comportements qui se rapprochent de celui d'un gaz ou d'une vapeur. Ceci les différencie des particules plus grosses pour lesquelles les forces inertielles tendent à dominer. La taille des particules doit absolument être considérée lors de l'interprétation et de la mise en place de méthode de contrôle d'exposition professionnelle.

Un important forum a d'ailleurs fait le point des connaissances actuelles sur la science des aérosols de dimensions nanométriques (Friedlander et Pui, 2003). Il en ressort que les nanoparticules peuvent démontrer des propriétés mécaniques, optiques, biochimiques et catalytiques imprévisibles et les études se poursuivent afin de bien caractériser leur formation et leur comportement (Friedlander et Pui, 2003). Néanmoins, il est dès lors possible de décrire les principaux comportements des nanoparticules dans l'air, une fois que la nucléation s'est produite (Aitken *et al.*, 2004, Friedlander et Pui, 2003).

◆ **Diffusion**

La diffusion des particules d'un aérosol est le transport net de ces particules en présence d'une différence de concentration. La diffusion s'effectue toujours de la plus haute concentration vers la plus basse. Si on exclut la convection, la diffusion est le principal mode de transport des particules plus petites que 100 nm. La vitesse à laquelle les particules diffusent est déterminée par leur coefficient de diffusion qui est inversement proportionnel à leur taille. Les particules dont la taille est à l'échelle des nanomètres diffuseront beaucoup plus rapidement que celles dont l'échelle est de l'ordre des micromètres. Ainsi, des nanoparticules ne resteront pas localisées dans la zone près d'une fuite en milieu de travail. Elles diffuseront rapidement et pourront se retrouver à une grande distance d'une source et potentiellement exposer plusieurs individus localisés à bonne distance de la fuite.

◆ **Coagulation et agglomération**

À cause de la diffusion et du mouvement brownien, les particules d'un aérosol subiront une multitude de collisions qui conduiront à leur agglomération ou coagulation et à une augmentation de leur diamètre. La vitesse à laquelle les particules s'aggloméreront dépendra de leur concentration en nombre et de leur mobilité. Rappelons que la mobilité des particules est inversement proportionnelle à leur diamètre. La coagulation de très petites particules conduira rapidement à la formation de plus grandes particules en concentration plus faible et qui persisteront plus longtemps parce que leur mobilité est réduite. Les particules de 1 nm à 100 nm formées par nucléation ont tendance à s'agglomérer rapidement pour former des particules de plus grands diamètres. Lorsqu'elles atteignent une taille de l'ordre de 100 nm, elles se mettent à croître moins rapidement jusqu'à une taille de 2000 nm. Cette zone de croissance ralentie, entre 100 et 2000 nm, est appelée mode d'accumulation.

Les particules primaires d'un aérosol qui entrent en contact adhéreront entre elles pour former des agrégats qui sont fortement retenus entre eux par des liaisons ioniques/covalentes. Les agrégats pourront se lier entre eux pour former des agglomérats. Ces agrégats tendent à adhérer entre eux à cause des forces de Van der Waals qui agissent uniquement sur de courtes distances, des forces

électrostatiques présentes sur les particules et des forces d'adhésion reliées aux liquides adsorbés sur leur surface. La coagulation est thermique lorsqu'elle est causée par le mouvement brownien alors qu'elle est cinétique lorsqu'elle est causée par une force extérieure comme la gravité, des forces électriques ou des effets aérodynamiques. Les forces de Van der Waals sont des forces faibles qui retiennent les agrégats entre eux (Friedlander et Pui, 2003). Murr *et al.* (2004) ont clairement démontré que les particules aéroportées étaient principalement des agrégats de diamètres aérodynamiques allant de quelques nanomètres à plusieurs micromètres.

◆ **Sédimentation gravitationnelle**

La sédimentation gravitationnelle est le phénomène par lequel les particules tombent dans un milieu sous l'effet de la gravité. La vitesse de sédimentation augmente avec le diamètre des particules et dépend de plusieurs facteurs notamment celui de la viscosité du milieu dans lequel elle se trouve. Les particules très petites sédimentent beaucoup moins rapidement que les grosses particules. La sédimentation gravitationnelle ne peut donc pas être considérée comme un mécanisme d'élimination efficace des petites particules, notamment des nanoparticules.

◆ **Resuspension**

La resuspension de particules à partir de poudre est extrêmement complexe. Plusieurs facteurs peuvent l'influencer notamment la grosseur, la forme, la charge électrostatique des particules et l'humidité ambiante. Les forces responsables de l'adhésion des particules entre elles sont également responsables de l'adhésion des particules aux surfaces. Plus les particules sont petites, plus elles seront difficiles à détacher et à resuspendre. La plupart des nanoparticules une fois attachées, i.e. agrégées ou agglomérées sous la forme de poudre ne seront pas faciles à dissocier ou à resuspendre dans l'air du milieu de travail.

7.3 Détection des nanoparticules

La détermination quantitative de l'exposition aux nanoparticules pose actuellement un important défi car tout environnement contient déjà des particules en suspension dans l'air. Il faut donc, à travers ce mélange de poussières de différentes granulométries et de diverses compositions, déterminer la teneur et caractériser les nanoparticules. En hygiène industrielle, les quantités de poussières aéroportées sont normalement déterminées en unités de masse par volume pour la majorité des poussières, sauf dans le cas des fibres où celles-ci sont comptées. Ces différentes façons d'évaluer les poussières aéroportées tiennent compte des paramètres qui ont permis de mieux définir la corrélation entre le risque d'atteinte à la santé et le niveau d'exposition.

Les données actuelles (voir chapitre 6), suggèrent fortement que les risques à la santé reliés aux nanoparticules soient plutôt corrélés à la surface spécifique des nanoparticules. Il devient alors important dans certains cas d'évaluer également la concentration en nombre de particules et en surface (Brouwer *et al.*, 2004). Les mesures d'exposition du travailleur sont normalement effectuées en zone respiratoire. Elles peuvent toutefois être déduites à partir d'échantillonnages en postes fixes, mais avec beaucoup de prudence, parce que des variations importantes de la concentration en nombre et des granulométries ont été rapportées dans la littérature même pour de courtes distances (Brouwer *et al.*, 2004). Ces auteurs concluent d'ailleurs que les concentrations en poste personnel sont normalement plus élevées que les concentrations environnementales (Brouwer *et al.*, 2004).

À cause des variations importantes et rapides de la concentration particulaire observées pour les nanoparticules et les particules ultrafines, les appareils à lecture directe utilisés doivent réagir rapidement. Malheureusement, aucun appareil n'est actuellement adapté à l'échantillonnage de telles

particules en zone respiratoire. Les appareils actuels pouvant détecter les nanoparticules et les particules ultrafines sont encombrants et se prêtent difficilement à l'échantillonnage en milieu de travail, même en poste fixe. Des développements importants seront requis afin de déterminer avec précision l'exposition professionnelle sur une base routinière avec des instruments faciles d'utilisation, robustes et abordables (Friedlander et Pui, 2003).

Les nanoparticules peuvent être détectées à l'aide de méthodes électrostatiques ou par des méthodes de condensation sur des particules de façon à les faire croître jusqu'à ce qu'elles soient mesurables optiquement ou par d'autres méthodes. Les premières exigent que les particules soient chargées et ne soient pas très sensibles tandis que les secondes constituent le seul moyen permettant la détection des particules neutres d'un aérosol, trop petites pour être mesurées à partir de méthode optique. Les appareils actuels utilisant les techniques de condensation peuvent couvrir une gamme importante de diamètres et de concentrations.

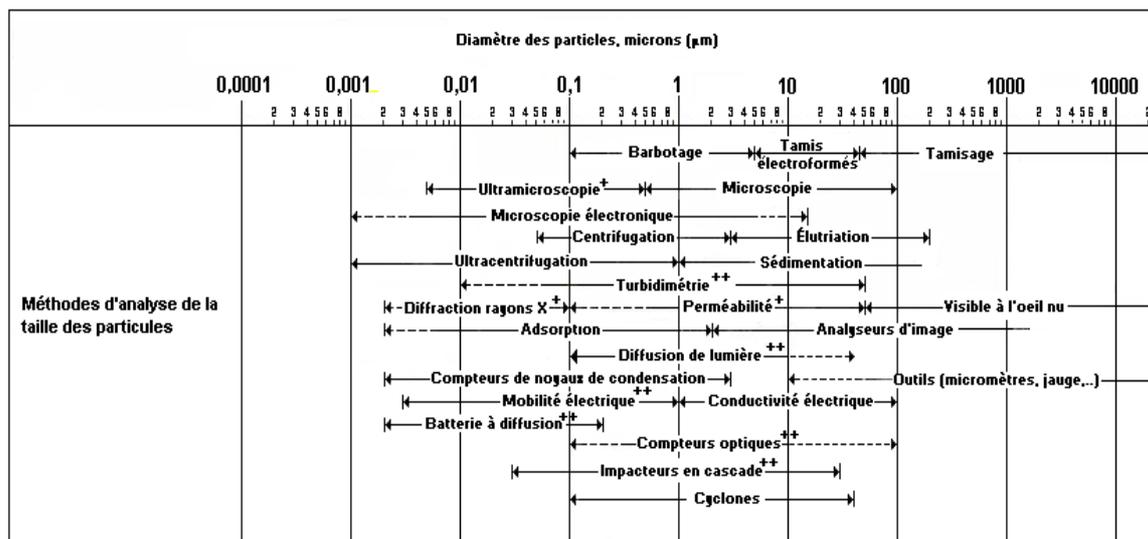
Les appareils utilisant les méthodes de détection décrites plus haut sont souvent utilisés de pair avec d'autres appareils comme des analyseurs de mobilité électrique agissant à titre de présélecteurs. La combinaison de ces deux types d'appareils permet d'obtenir les granulométries ou structures fines des aérosols ultrafins.

La plupart des appareils utilisés pour la détection des nanoparticules ne peuvent pas discriminer entre des agglomérats de nanoparticules ou des particules uniques. Ils sont donc limitatifs quant à l'évaluation de la toxicité d'un aérosol puisqu'il a été démontré que les agglomérats de nanoparticules peuvent avoir une toxicité accrue par comparaison à une particule solide de même taille (Oberdörster *et al.*, 1994).

◆ ***Appareils de mesure directe de la concentration***

Différents appareils et techniques permettent de mesurer certains paramètres des particules en suspension dans un milieu liquide ou gazeux. Ces paramètres sont en général la concentration particulaire en masse, en surface ou en nombre présente dans un certain volume liquide ou gazeux. Certains appareils ou techniques permettent également d'obtenir la structure granulométrique de ces suspensions, c'est-à-dire d'obtenir ces paramètres pour les différentes tailles de particules présentes. La figure 8 illustre sommairement quelques-uns de ces appareils ou techniques ainsi que leur domaine d'applicabilité.

Les sections suivantes décrivent sommairement les techniques pertinentes à la détection des nanoparticules. Quoique décrites ici, la plupart de ces techniques démontrent de sérieuses limitations et nécessitent une meilleure sensibilité et une capacité de détection de particules plus fines. De plus, des mesures en continu seraient souhaitables dans la plupart des situations. Notons finalement que l'étalonnage de ces instruments est difficile, faute du manque de disponibilité d'étalons bien caractérisés (Friedlander et Pui, 2003). Ainsi, les techniques optiques de photométrie sont exclues puisqu'elles ne sont applicables que pour les particules de diamètre supérieur à 100 nm.



+ Donne le diamètre moyen des particules mais pas la distribution granulométrique

** Distribution granulométrique

Figure 8 : Types d'appareils pouvant être utilisés pour la détermination de poussières dans l'air

◆ Batteries à diffusion

Les batteries à diffusion sont utilisées comme des présélecteurs pour des appareils de détection comme des compteurs de noyaux de condensation (CNC). Ils utilisent le phénomène bien connu de l'augmentation de la capacité de diffusion des particules avec une diminution de leur diamètre. Les petites particules passant à travers un tamis interagissent de façon plus importante avec celui-ci à cause des forces d'attraction de surface et se déposeront plus rapidement sur les parois environnantes que les grosses particules. Les batteries mettent à profit ce phénomène pour séparer les particules par tranches granulométriques. Cette technique de séparation est utilisable pour des particules de 2 nm à 200 nm (Hinds, 1982) mais est utilisée le plus souvent pour des particules plus petites que 100 nm (McMurray, 2000a). La résolution granulométrique est limitée (Willeke, 1993), ce qui explique qu'on leur préfère les appareils décrits précédemment et utilisant une classification électrostatique. TSI est le seul manufacturier à offrir un tel appareil avec son modèle 3040/3041.

◆ Compteurs de noyaux de condensation (CNC)

Les compteurs de noyaux de condensations (CNC) servent à mesurer les concentrations en nombre de particules. Ils sont aussi appelés compteurs de particules de condensation (CPC) ou compteurs de noyaux d'Aitken (ANC). Cette technique est applicable à la détection de particules variant de 2 nm jusqu'à 3000 nm (Brouwer *et al.*, 2004; McMurray, 2000b). Leur temps de réponse, en général lent, fait en sorte que les pics de concentration en nombre sont sous-estimés. Toutefois, leurs valeurs intégrées demeurent fiables (Shi *et al.*, 2001). Le tableau 2 donne quelques appareils commercialement disponibles et leur domaine d'utilisation.

Tableau 2 : Appareils commerciaux de compteurs de noyaux de condensation

Manufacturier	Appareil	Domaine d'analyse (nm)
BGI	Pollack counter	>2,8 ⁽¹⁾
Environmental One	Rich 200	
Gardner	CNC	>3,8 ⁽¹⁾
TSI	CPC 3007 (en temps réel)	10 à >1000
TSI	CPC 3022	> 6 ⁽²⁾
TSI	UCPC 3025	> 3 ⁽²⁾
TSI	P-Trak 8525 (en temps réel)	20 à > 1000
TSI	CNC, modèle 3760	> 14 ⁽¹⁾
MET	CNC, modèle 1100	> 10 ⁽¹⁾
KAN	CNC, modèle 3851	> 10 ⁽¹⁾
ACT	CNC, modèle 5000	> 50 ⁽¹⁾

1 : Willeke et Baron, 1993

2 : Aalto, 2004

◆ *Analyseurs de mobilité électrique*

Les appareils utilisant la mobilité électrique permettent de classer les particules ou de les déposer sur des surfaces. Ils utilisent la dérive électrique d'une particule chargée dans un champ électrique pour en effectuer la classification ou la déposition. Les analyseurs électriques d'aérosol (EAA) et les analyseurs différentiels de mobilité électrique (DMA) effectuent une classification des particules. Les précipitateurs électrostatiques (ESP) permettent la déposition pour des fins d'analyse ultérieure en laboratoire, par exemple par microscopie. Mis à part les précipitateurs électrostatiques, ces appareils doivent être utilisés en série avec différents appareils de détection pour pouvoir déterminer la granulométrie d'un aérosol ultrafin ou nanofin. Ainsi un précipitateur électrostatique ou un échantillonneur électrique d'aérosol (EAS) doivent être combinés avec un électromètre tandis qu'un analyseur différentiel de mobilité (DMA) doit l'être avec un compteur de noyaux de condensation ou un électromètre pour obtenir une granulométrie. Tous ces appareils requièrent de prélever l'aérosol à analyser d'une façon précise et contrôlée avant les analyses de mobilité et leur conversion en mesure de granulométrie. Ces techniques sont difficilement applicables pour les particules plus petites que 10 nm parce que ces dernières sont difficiles à charger. L'analyseur de particules par balayage de la mobilité (SMPS) de même que l'analyseur de particules par mobilité différentielle (DMPS) sont très encombrants et à peine portables. Ils figurent toutefois parmi les meilleurs appareils disponibles pour l'analyse des particules entre 5 et 800 nm (Brouwer *et al.*, 2004) ou entre 8 et 200 nm (McMurray, 2000a). Le SMPS est un EAA combiné avec un CNC tandis que le DMPS est un DMA relié en série avec un CNC. Les principaux appareils et techniques ainsi que leur domaine d'application sont énumérés au tableau 3.

Tableau 3 : Principaux analyseurs de mobilité électrique

Manufacturier	Appareil ou technique	Domaine d'analyse (nm)
	SMPS	5 à 800 ⁽¹⁾
In-Tox products	ESP (avec un électromètre)	> 30 ⁽²⁾
Hauke KG	Hauke-Aeras (SAAS 3/150)	3 à 150 ⁽²⁾
Université de Vienne	EMS VIE-06 (requiert un CNC)	
TSI	SMPS model 3071	10 à 350 ⁽³⁾
	MAS	< 100
TSI	EAS model 3100	< 500
TSI	DMPS model 3092	10 à 1000 ⁽⁴⁾
TSI	DMPS model 3932	10 à 1000 ⁽²⁾

1: Brouwer *et al.*, 2004

2: Willeke et Baron, 1993

3 : Shi *et al.*, 1999

4 : Vincent, 1995

◆ *Impacteurs en cascades*

Les impacteurs permettent de séparer les particules d'un aérosol en différentes tranches granulométriques. Chaque tranche granulométrique est associée à un étage de l'impacteur sur lequel est placé un substrat de collection ou un élément de détection. Les impacteurs présentent l'avantage de permettre l'analyse ultérieure des particules sur les substrats de collection de même que des déterminations gravimétriques. En général, les impacteurs les plus courants ont une gamme d'utilisation entre 50 à 30 000 nm (Willeke, 1993).

Il existe une vaste gamme d'impacteurs mais certains ont été développés spécifiquement pour les particules ultrafines. Ils possèdent une limite de détection inférieure. Parmi ceux-ci, l'impacteur à micro-orifice à dépôt uniforme (MOUDI), modèle 110 peut classifier les particules d'un diamètre de 56 nm à 15000 nm tandis que le nano-MOUDI peut collecter des nanoparticules de 32, 18 et 10 nm sur trois étages. Le tableau 4 présente quelques impacteurs commerciaux utilisables pour les nanoparticules.

Tableau 4 : Quelques impacteurs commerciaux utilisables pour les nanoparticules

Manufacturier	Appareil	Domaine d'analyse (nm)
Atmospheric Technology	Impacteur à basse pression	50-4000 ⁽¹⁾
Andersen Samplers Inc	Impacteur à basse pression	80-35000 ⁽¹⁾
Hauke KG	Impacteur Berner	63-16700 ⁽¹⁾
MSP corporation	MOUDI	56-18000 ⁽¹⁾
MSP corporation	Nano-MOUDI	10 - 32
PIXE International Corp.	Impacteur à orifice, (modèle 1L-CI)	60-16000 ⁽¹⁾
Dekati	Impacteur électrique à basse pression (mesures instantanées)	7- 10 000

1: Willeke et Baron, 1993

◆ **Appareils de mesure directe de la surface**

Aucun instrument n'est pleinement adapté aux mesures personnelles ou en poste fixe, des surfaces pour les aérosols. L'épiphaniomètre est le seul instrument qui a été développé pour les nanoparticules et spécifiquement pour cette mesure. Il peut fournir la mesure totale de la surface des particules entre 10 et 1000 nm. Cet instrument est encombrant et a le désavantage d'être muni d'une source radioactive, ce qui complique et restreint son utilisation en milieu de travail. Des estimations de la surface spécifique d'un aérosol peuvent toutefois être effectuées à partir de la distribution granulométrique d'un aérosol en assumant une géométrie spécifique des particules (Brouwer *et al.*, 2004).

Des mesures de la surface peuvent être effectuées aussi à partir d'échantillons collectés par la méthode d'adsorption de Brunauer Emmett Teller (BET) en utilisant l'azote ou le CO₂. Cette technique permet de mesurer toutes les surfaces internes des pores. Elle donne donc un meilleur estimé de la surface totale que présente un aérosol que celui effectué à partir de la microscopie électronique SEM ou TEM (Brouwer *et al.*, 2004). Cette méthode exige toutefois l'utilisation de grandes quantités d'échantillons et ne permet pas de différencier les nanoparticules des autres particules (Brouwer *et al.*, 2004). Les quelques appareils commercialement disponibles sont présentés au tableau 5.

Tableau 5 : Appareils de détermination de surface de particules

Manufacturier	Appareil	Domaine d'analyse
Micromeritics Instruments Co	FlowSorb III 2305/2310 (B.E.T.)	> 0,01 m ² /g
Paul Scherrer Institute	Epiphaniomètre ⁴	0,003 μm ² /cm ³
Ecochem	Standard Particulate Monitor LQ1-DC	

4 Gaggeler *et al.*, 1989.

Les limitations actuelles des instruments de mesure en hygiène industrielle et le besoin de développement de nouveaux instruments adaptés aux spécificités des nanoparticules font consensus et s'ajoutent à l'absence de nanoparticules étalons pouvant être utilisées pour l'étalonnage des instruments. Simultanément, la disponibilité de nanomatériaux permettra le développement de nouveaux outils de mesures applicables à une vaste gamme de situations environnementales, en milieu de travail, en niveau médical, etc (National Science and Technology Council, 2003).

8. EXPOSITION AUX NANOPARTICULES

8.1 Potentiel d'exposition professionnelle lors de la synthèse de nanoparticules à l'aide de procédés conventionnels

Toute évaluation d'exposition à des particules devrait suivre une démarche rigoureuse en appliquant les principes directeurs décrits aux chapitres 8, 20 et 21 du manuel d'hygiène industrielle édité par Roberge *et al.* (2004). En ne tenant compte que des risques associés à l'exposition aux nanoparticules, plusieurs facteurs de risques doivent être considérés et peuvent influencer sur le potentiel d'exposition. Parmi ceux-ci, il faut tenir compte des risques reliés aux matières premières mises en oeuvre, aux produits intermédiaires formés durant le procédé de même qu'aux produits finaux. Toutes les étapes de production allant de l'arrivée et de l'entreposage des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finaux doivent être considérées. L'état du matériel (poudre fine, granulaire, en suspension dans un liquide, etc.), les procédés utilisés (en réacteurs étanches sous vide, dans des réservoirs ouverts, production en phase gazeuse ou liquide, etc.), le degré de confinement à chaque étape du procédé, la ventilation et son efficacité, la quantité totale de matériel manipulé, le temps d'exposition potentielle des travailleurs, la capacité des produits à se retrouver dans l'air ou sur les surfaces de travail, les méthodes de travail et d'entreposage constituent quelques-uns des paramètres à tenir compte lors de la démarche d'hygiène industrielle visant à évaluer le potentiel d'exposition du travailleur.

Le risque étant relié directement à l'exposition, on doit donc prendre les précautions nécessaires afin de minimiser le potentiel et les niveaux d'exposition, le temps d'exposition de même que le nombre de travailleurs exposés. Un entretien rigoureux contribuera à minimiser la contamination des surfaces de travail et le potentiel de remise en suspension de particules déposées.

Il y a un potentiel d'exposition pour tous les procédés de production de nanoparticules, aussi bien au niveau de la synthèse que de la récupération et de la manipulation des matériaux synthétisés. Par contre, la nature de l'exposition, le niveau et la probabilité d'exposition sont susceptibles de différer grandement en fonction du procédé utilisé et de l'étape du procédé. La mise en place de moyens de prévention doit donc tenir compte de ces diverses variables. En considérant les quatre grandes classes de procédés décrits précédemment (section 5.2), le tableau 6 résume les principaux risques d'exposition lors de la synthèse de nanoparticules (Aitken *et al.*, 2004) alors que Maynard (2003) a développé un modèle pour estimer l'exposition professionnelle.

Dans les procédés en phase gazeuse, des nanoparticules se retrouvent sous forme d'aérosol dans des réacteurs. Lors d'une fuite, il peut y avoir échappement de nanoparticules, surtout si le réacteur est opéré en pression positive. La nature de l'aérosol serait alors fonction de la localisation de la fuite. Au début de procédé, des nanoparticules primaires pourraient majoritairement être émises dans l'air. Dans une étape plus avancée du procédé, les nanoparticules émises seraient de plus en plus sous forme agrégée ou agglomérée. À la fin du procédé, des nanoparticules agglomérées pourraient être émises dans l'environnement de travail (Aitken *et al.*, 2004).

Les procédés par déposition en phase vapeur sont peu susceptibles de dégager des nanoparticules durant la phase de synthèse puisque la particule se forme directement sur un substrat. Dans certains procédés, le produit est récupéré du substrat par voie mécanique automatisée ou manuelle. Il peut alors arriver dans certaines situations qu'il y ait fuite du produit aggloméré vers l'air ambiant.

Dans les procédés chimiques, les colloïdes sont formés en solution de sorte que les expositions par inhalation durant le procédé de synthèse sont peu probables. Dans certains procédés où le produit est

recupéré par vaporisation du produit dans une chambre d'évaporation, il y a potentiel d'exposition par inhalation, surtout à des nanoparticules agglomérées, en cas de fuite.

Tableau 6 : Risques potentiels d'exposition aux nanoparticules durant leur synthèse

Procédé de synthèse	Endroit de formation de particule	Risques potentiels par inhalation	Risques potentiels par absorption cutanée ou par ingestion
En phase gazeuse	Dans l'air ou dans un gaz	<ul style="list-style-type: none"> - fuite du réacteur - récupération du produit - traitement post-production - emballage et expédition 	<ul style="list-style-type: none"> - contamination de l'air / sédimentation - manipulation du produit - entretien / nettoyage des lieux
Par déposition de vapeurs	Sur le substrat	<ul style="list-style-type: none"> - récupération du produit - traitement post-production - emballage et expédition 	<ul style="list-style-type: none"> - contamination de l'air / sédimentation - manipulation du produit - entretien / nettoyage des lieux
La formation de colloïdes	En suspension liquide	<ul style="list-style-type: none"> - séchage du produit - déversement / assèchement 	<ul style="list-style-type: none"> - déversement - contamination des lieux de travail - manipulation - entretien / nettoyage
Les procédés mécaniques d'attrition	En suspension liquide et sous forme de poudre	<ul style="list-style-type: none"> - séchage du produit - déversement - récupération du produit - emballage et expédition 	<ul style="list-style-type: none"> - déversement - contamination des lieux de travail - manipulation - entretien / nettoyage

Plusieurs approches peuvent être utilisées pour produire des nanoparticules à partir de particules de plus grandes dimensions. Certains de ces procédés broieront de grosses particules jusqu'à ce qu'elles atteignent des dimensions nanométriques. Ces opérations, surtout si elles sont réalisées à sec, peuvent générer d'importantes quantités de poussières inhalables.

De façon générale, la récupération, un traitement post-récupération de même que l'emballage d'un produit fini sec représentent autant de sources potentielles d'exposition. Selon l'efficacité du système de récupération en place, des nanoparticules peuvent s'échapper et se retrouver dans l'air ambiant, puis être véhiculées par le système de ventilation. Néanmoins, le potentiel d'exposition par voie

pulmonaire sera fonction du procédé utilisé, des caractéristiques du produit et de son potentiel de resuspension dans l'air.

Quelle que soit l'approche à la production de nanoparticules, il existe toujours un potentiel d'exposition par voie cutanée ou par ingestion lorsque le travailleur touche des surfaces contaminées suite à des déversements ou des émissions atmosphériques, lorsqu'il manipule le produit lors de l'emballage, de l'expédition ou lors d'un déversement. Dès lors, les travaux de maintenance des équipements de même que l'entretien général des lieux de travail constituent d'autres occasions d'exposition professionnelle. Une mauvaise hygiène personnelle favorisera l'ingestion de nanoparticules (Aitken *et al.*, 2004).

Une gestion rigoureuse et une minimisation des risques sont donc requis afin de limiter le potentiel d'exposition professionnelle. Les travailleurs, tout comme les chercheurs et leurs étudiants, doivent être très prudents lors de la manipulation de nanoparticules, que ce soit au niveau de la production, de l'emballage, de l'entreposage, de la réception, de l'utilisation de ces produits, de l'élimination de rebuts et de l'entretien des équipements. Plusieurs situations de travail pourraient exiger le port d'équipements de protection individuelle.

8.2 Mesure de l'exposition professionnelle lors de la synthèse de nanoparticules à l'aide de procédés conventionnels

Il existe actuellement relativement peu d'études permettant d'estimer ou de déterminer le niveau d'exposition professionnelle à des nanoparticules. Parmi celles-ci, Maynard *et al.* (2004) ont étudié en laboratoire, puis en milieu de travail, certaines caractéristiques de nanotubes de carbone (NTC) monocouches soumis à une agitation mécanique afin d'en déterminer le potentiel d'expositions pulmonaire et cutanée.

Deux techniques de synthèse des NTC ont été étudiées. L'une utilise l'ablation au laser, l'autre produit des fibres à partir de monoxyde de carbone à haute pression. Les deux procédés conduisent à la production de NTC, de particules de catalyseur métallique et d'autres formes de carbone élémentaire, tous de dimensions nanométriques. Ces produits étaient récupérés manuellement avant d'autres traitements.

Dans les conditions spécifiques de leur étude, Maynard *et al.* (2004) rapportent des concentrations de NTC dans l'air se situant entre 0,7 et 53 $\mu\text{g} / \text{m}^3$. L'examen des échantillons a démontré que plusieurs des particules étaient compactes plutôt que d'avoir une structure de faible densité. On y a également remarqué des amas de matériaux non inhalables. Néanmoins, ces particules déposées en surface pourraient démontrer un potentiel d'absorption cutanée. Leur estimation des NTC totaux retrouvés sur les gants ayant servi aux diverses manipulations a varié de 217 à 6020 μg , la plus grande partie du matériel se retrouvant sur les parties du gant en contact direct avec les surfaces.

Même si l'utilisation de gants et d'équipements de protection personnelle minimise l'exposition cutanée lors de la manipulation du matériel, il est possible que certaines particules deviennent aéroportées et demeurent dans l'air pour de longues périodes. Le procédé de synthèse à haute pression à partir de monoxyde de carbone forme un produit moins dense et conduit à des concentrations mesurées de NTC plus élevées dans l'air et sur les gants. L'étude de Maynard *et al.* (2004) mentionne qu'avec suffisamment d'agitation, le matériel synthétisé peut libérer de fines particules dans l'air mais que les concentrations sont très faibles. En utilisant les mêmes conditions expérimentales en laboratoire sur des fumées d'alumine, la concentration d'alumine générée dans l'air était supérieure, par environ deux ordres de grandeur, à celle des nanofibres de carbone. Aucune des études en conditions réelles ne démontre une augmentation de la concentration de fines

particules, suggérant que les particules émises sont supérieures à 1 µm, ce qui est prévisible à partir des résultats de laboratoire.

Cette étude donne des indications préliminaires sur la propension des NTC à former des aérosols nanométriques durant le procédé. Malgré que les informations disponibles soient très limitées, il s'avère prudent de limiter le potentiel d'exposition des travailleurs par voie pulmonaire et par voie cutanée.

8.3 Exposition professionnelle lors de l'utilisation de nanoparticules

L'utilisation de nanoparticules dans des procédés générant des aérosols peut favoriser l'inhalation ou l'absorption cutanée. La pulvérisation de désinfectants, de rafraîchisseur d'air, de peintures, de teintures et de produits pour imprégner les tissus ou les matériaux poreux représentent autant de situations d'exposition professionnelle ou d'importantes quantités de nanoparticules peuvent être émises dans l'air (Hett, 2004). Les étapes de manipulation de poudres, notamment au niveau de la réception et de la mise en œuvre des nanoparticules représentent d'autres situations d'exposition pulmonaire et cutanée potentielle. Par contre, les études permettant de caractériser et de quantifier ces expositions restent à réaliser.

Les poudres ont une tendance naturelle à se mettre en suspension dans l'air d'autant plus, qu'elles sont finement divisées. Certaines nanopoudres sont spécialement traitées pour prévenir la formation d'agglomérats qui modifient leurs propriétés. Le potentiel de dissémination dans l'air et de suspension à long terme s'en trouve alors fortement accru. Les particules hautement réactives ou celles qui ont une longue période de biodégradation peuvent être particulièrement dangereuses pour le travailleur exposé.

Tout comme au niveau de la production, l'utilisation de nanoparticules nécessite une gestion rigoureuse et une minimisation des risques afin de limiter le potentiel d'exposition professionnelle. Les travailleurs doivent donc être également très prudents lors de la manipulation de nanoparticules, que ce soit au niveau de l'entreposage, de l'utilisation de ces produits ou de l'élimination de rebuts de même qu'au niveau de l'entretien des équipements et des lieux. Le port d'équipements de protection individuelle pourrait donc être exigé dans plusieurs situations de travail afin de compléter les mesures d'élimination à la source et de ventilation en place.

9. CONTROLE DE L'EXPOSITION

L'évaluation du risque est une étape préliminaire essentielle permettant de déterminer quel doit être le niveau de contrôle mis en place afin de limiter les émissions dans l'air ou dans l'eau et afin d'empêcher une substance toxique de porter atteinte à certains organes cibles chez le travailleur. Les mesures de contrôle doivent donc être proportionnelles au risque (Roberge *et al.*, 2004). Par contre, en absence de connaissances adéquates sur la toxicité et le comportement des nanoparticules dans l'air, des mesures de contrôle strictes devraient être mises en place afin de minimiser autant que possible le risque d'absorption pulmonaire et cutanée par le travailleur.

Avec les nanoparticules qui peuvent devenir aéroportées et inhalables, il peut y avoir un potentiel d'exposition professionnelle, que ce soit au niveau de la production, de l'utilisation, de l'entretien des équipements, du recyclage ou de l'élimination des déchets. La présente section aborde les principes généraux de contrôle de l'exposition du travailleur à ces produits. Il appartient à l'utilisateur de retenir quels moyens doivent être mis en place en fonction de son évaluation du risque dans une situation spécifique. Une attention particulière doit être apportée aux nanoparticules pour lesquelles les risques à la santé sont importants ou peu connus et dont la solubilité est faible ou nulle. En effet, le niveau de contrôle doit être ajusté en fonction de l'importance du risque documenté ou des incertitudes relatives à ce risque.

Mais avant de discuter comment éliminer ou tout au moins réduire et contrôler les risques, il semble opportun de rappeler que la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs est un impératif pour le développement de l'entreprise. Il est essentiel que la haute direction de tout établissement fasse de la SST une priorité d'action, d'autant plus que le projet de loi fédérale C-45 tient maintenant criminellement responsables les dirigeants d'entreprise qui manquent à leur responsabilité ou qui agissent de façon négligente au niveau de leur obligation de protection de la santé et de l'intégrité physique de leurs travailleurs (Ministère de la justice, 2005). Le Québec a également sa loi sur la santé et la sécurité du travail de même que différents règlements qui doivent être respectés. C'est l'employeur qui contrôle la gestion et l'encadrement des employés ainsi que l'équipement et les méthodes de travail. Il a alors l'obligation de prendre tous les moyens raisonnables afin de s'assurer que ses employés travaillent en sécurité. Ainsi, lorsque requis, le développement et la mise en place d'un programme de prévention propre à l'entreprise devront couvrir différents aspects. Parmi ces différents aspects, l'identification des risques, l'information et la formation des travailleurs et les différentes stratégies de contrôle des expositions constituent quelques incontournables. D'ailleurs, l'information et la formation en continu des employés constituent une étape essentielle à la mise en place et au maintien de mesures préventives et de bonnes méthodes de travail.

9.1. L'évaluation du risque

Les éléments d'une approche classique étape par étape de gestion de la santé et de la sécurité sont les suivants :

- Identifier le danger,
- Évaluer le risque,
- Prévenir et contrôler le risque,
- Évaluer l'efficacité des mesures de contrôle.

L'évaluation du risque suppose une bonne connaissance de l'identité et de la toxicité des produits et des niveaux d'exposition aux divers postes de travail. Dans le cas des nanoparticules, la section des risques à la santé de même que la section traitant des expositions professionnelles ont permis de

mettre en lumière le manque important de connaissances dans ces deux domaines essentiels à l'évaluation du danger ou du risque. Néanmoins, il ressort que la toxicité des nanoparticules pourra probablement être mieux corrélée à la surface totale des particules plutôt qu'à leur masse totale. Tel que déjà discuté en détail au chapitre 6, les résultats préliminaires suggèrent qu'à masse identique, les nanoparticules démontrent une plus grande toxicité que des particules plus grosses ayant la même composition chimique.

Face aux multiples inconnues actuelles, il apparaît préférable, par précaution, de minimiser les expositions professionnelles afin de prévenir le risque de surexposition et le développement de maladie professionnelle. Ces précautions sont essentielles, même dans un contexte où la seule étude d'hygiène industrielle disponible porte à croire que les nanofibres de carbone dans l'air lors de la fabrication se retrouveront dans la majorité des situations principalement sous forme agglomérée et en concentrations relativement faibles. De plus, en matière de sécurité, les nuages de nanoparticules organiques, métalliques ou de toutes substances combustibles offriront un important potentiel explosif. Ceci est principalement relié aux importantes surfaces de réaction que présentent les nanoparticules faisant en sorte que le potentiel d'explosion devra donc toujours être pris en considération (Pritchard, 2004). On doit donc minimiser la quantité de poussières de nanoparticules dans l'air afin de réduire ces différents risques.

La manière la plus efficace de minimiser les expositions aux nanoparticules consiste à mettre en place des stratégies de contrôle efficaces en tenant compte des différences entre les nanoparticules et des particules plus grosses. Ces stratégies de contrôle peuvent comprendre de nombreux éléments qui sont étudiés et sélectionnés en fonction de leur adaptabilité à la situation spécifique étudiée (Roberge *et al.*, 2004).

9.2. Stratégies de maîtrise des risques et du contrôle des nanoparticules

De façon générale, il existe trois grandes approches à la maîtrise des risques et de l'exposition : les techniques d'ingénierie, les moyens administratifs et les moyens et équipements de protection individuelle. Ces approches complémentaires devraient être considérées dès la conception d'un procédé industriel (Ménard, 2004). Afin de réduire au minimum les risques d'exposition des travailleurs, les installations, les procédés, les équipements, les activités et même les postes de travail doivent faire l'objet d'une attention particulière au moment de la conception. C'est la responsabilité du concepteur de reconnaître les facteurs de risques propres aux procédés et aux modes de production puis de prévoir comment éliminer ou tout au moins réduire ces facteurs de risques. Il doit de plus concevoir et recommander des mesures de maîtrise et s'assurer de l'efficacité des mesures mises en place (Ménard, 2004).

Le comportement des nanoparticules varie largement en fonction de leurs dimensions et de leur degré d'agglomération. Les nanoparticules aéropartées et non agglomérées ont un comportement proche de celui d'un gaz, permettant ainsi une diffusion rapide sur de longues distances. Elles peuvent subsister longtemps dans l'air avant de sédimenter, particulièrement si leur concentration dans l'air est faible. À titre d'exemples, 50 % des particules de 0,5 nm à une concentration de 1 g/m³ seront agglomérées après 0,4 microsecondes (HSE, 2004). Si la nanoparticule a 5 nm et que la concentration est diminuée à 1 mg/m³, le temps requis pour que 50 % des particules s'agglomèrent sera de 0,12 secondes. Par contre, si la concentration de particules de 20 nm est de 1 ng/m³, le temps sera alors de 44 jours.

En cas de fuite des systèmes de production, la diffusion favorise la dispersion des nanoparticules dans le milieu. Pour cette raison, les systèmes de contrôles d'ingénierie qui visent à prévenir ou à limiter l'émission ou l'accumulation de nanoparticules dans l'air des milieux de travail, tels

l'encoffrement et la ventilation, devront être conçus en tenant compte des propriétés de comportement gazeux et particulaire des nanoparticules.

◆ *Les techniques d'ingénierie*

■ *La conception*

La conception est la première et la plus déterminante des étapes de l'organisation d'une entreprise. En effet, c'est à l'étape de la conception qu'il faut bien planifier les plans du bâtiment, l'organisation de la production et l'installation des différents systèmes d'approvisionnement, de production, d'entreposage, d'expédition et autres. En plus de tenir compte des exigences réglementaires et des impératifs de production, on doit prévoir, au niveau de la conception, des aménagements sécuritaires afin d'éliminer les situations à risque autant pour le procédé que pour les travailleurs.

■ *La substitution des produits, des procédés et des équipements*

De façon générale, parmi les principales approches permettant une maîtrise des risques, on peut premièrement penser à une substitution en remplaçant des produits plus toxiques par des moins toxiques. De même, un changement de procédé, par exemple un procédé en voie humide plutôt qu'à sec, ou la substitution d'équipements impliquant des produits moins toxiques ou dont les émissions sont évitées, moins nombreuses ou mieux contrôlées constituent les méthodes de maîtrise des risques les plus efficaces (Bégin et Gérin, 2002; Gérin et Bégin, 2004). Les équipements désuets générateurs de contamination devraient être remplacés.

■ *L'isolement et l'encoffrement*

Dans plusieurs procédés et situations de travail, la manipulation des produits chimiques doit être isolée pour réduire l'exposition des travailleurs. Certaines opérations à risques sont alors réalisées en isolant la source dans des pièces séparées, ventilées et équipées de système évitant toute possibilité de contamination des autres lieux de travail. L'isolement du procédé par la mise en place de procédés en circuit fermé, l'isolement physique des procédés à risques et l'encoffrement permettent une maîtrise plus efficace des émissions qu'un procédé ouvert tout en facilitant, lorsque nécessaire, le traitement des émissions à l'environnement. Dans certaines situations particulières où le procédé est trop polluant, le travailleur peut être isolé dans un poste à ambiance contrôlée où il contrôle à distance tout le procédé. Les travailleurs sont alors dans des cabines ou des salles où les conditions de qualité de l'air sont contrôlées de sorte à assurer leur sécurité et à préserver leur santé (Ménard, 2004).

La principale méthode de contrôle pour la production des nanoparticules est l'encoffrement du procédé. L'avantage principal est de minimiser le relargage de nanoparticules dans l'air du milieu de travail durant la production. En cas de fuite, les nanoparticules s'échapperont avec la facilité d'un gaz et seront rapidement dispersées partout dans l'usine. Par contre, au fur et à mesure de la progression du procédé, les particules s'agglomèrent et deviennent plus difficiles à disperser dans l'air. Néanmoins, l'exposition par inhalation de ces agrégats est toujours possible lors de la récupération des nanoparticules, de l'ensachage et lors des opérations d'entretien et de nettoyage. Des matériaux tels le noir de carbone, les fumées de silice, de TiO₂ nanométrique, les métaux et les oxydes métalliques nanométriques sont normalement produits en circuits fermés.

■ *La ventilation*

Dans certains procédés, il est impossible d'éviter l'émanation de polluants dans l'air. Le captage de ces polluants à la source constitue alors la méthode de choix qui vise à éviter que ces produits ne

puissent se propager dans l'air des milieux de travail et ne soient inspirés par les travailleurs, tout en contaminant l'ensemble des lieux de travail (Turcotte *et al.*, 2004). La ventilation générale peut entraîner, par dilution dans l'environnement de travail, les contaminants vers l'extérieur. Cette approche est souvent peu efficace et dans plusieurs situations, la recirculation d'une fraction de l'air peut être prohibée par les règlements en vigueur.

Pour assurer une alimentation en air neuf au niveau de certains procédés, il faut également évacuer une fraction de l'air utilisé dans les systèmes de collecte et de filtration. Cet air évacué devra subir plusieurs stages de filtration et possiblement du captage par voie humide ou l'usage de précipitateurs électrostatiques en dernière étape. Ce principe de captage qui fait intervenir des forces d'attraction électrostatique, est particulièrement efficace pour les particules très fines. Le nettoyage périodique des plaques de collection est habituellement réalisé par un jet de liquide pulvérisé sur ces plaques.

La réduction par captage à la source demeure une des méthodes les plus efficaces lors des opérations qui ne sont pas réalisées en circuits fermés tel le mélange, la récupération, l'ensachage ou la pesée de produits. Le captage à la source est couramment utilisé, entre autres dans les procédés de soudage, de coupage et de métallisation par projection (Roberge *et al.*, 2004). Ces procédés, connus depuis plusieurs années, génèrent de façon non négligeable des particules de dimensions nanométriques. La performance de ces équipements est par contre étroitement liée à la qualité et à l'efficacité du design, de l'entretien et souvent aux méthodes de travail. L'efficacité de nouveaux systèmes de ventilation devrait toujours être évaluée afin de s'assurer du niveau de performance. Pour les nanoparticules, les spécifications et la qualité de ces systèmes devrait être semblable à ceux utilisés pour les gaz et les vapeurs. La revue de littérature scientifique n'a pas permis d'identifier d'études ayant évalué la performance des équipements utilisés normalement, dans leur application aux nanoparticules, mais un système bien conçu devrait se montrer très performant en autant que l'entrée du système d'aspiration soit toujours correctement positionnée et qu'une vitesse de capture adéquate soit continuellement maintenue (Mark, 2005a). Par contre, des expositions significatives sont fréquemment documentées dans la production du noir de carbone parce que ces équipements ne sont pas conçus ou entretenus de façon adéquate (Aitken *et al.*, 2004).

Les opérations de nettoyage devraient toujours être réalisées sous vide avec un système de filtration à haute efficacité. Avant de faire l'entretien des équipements, ceux-ci devraient également être nettoyés sous vide.

- *La recirculation d'air et la filtration*

La filtration de l'air recirculé ou rejeté à l'atmosphère joue un rôle important dans le contrôle des expositions aux particules aéroportées. La filtration efficace des nanoparticules peut être réalisée à l'aide de filtres à haute performance, les filtres HEPA (High Efficiency Particulate Arrester). Des particules beaucoup plus petites que les mailles d'un filtre sont captées par divers mécanismes tels la diffusion, l'interception, l'impaction et la sédimentation gravitationnelle, ainsi que les forces électrostatiques. La diffusion brownienne, qui est causée par les collisions entre l'air et les nanoparticules, crée un mouvement aléatoire des nanoparticules qui augmente la probabilité que la nanoparticule frappe le filtre (Lee et Mukund, 2001). C'est le mécanisme dominant favorisant l'efficacité de filtration pour les nanoparticules (Mark, 2005a). Tous ces mécanismes font en sorte qu'une séparation efficace peut être réalisée même avec des particules de très faible diamètre. Lorsque ces particules adhèrent aux fibres du filtre, elles sont retenues efficacement par les forces de Van der Waals. L'efficacité des filtres HEPA est déterminée par la méthode conventionnelle (Department of Energy, 1998) avec des particules de diamètre moyen de 0,3 µm. L'efficacité doit être supérieure à 99,97 %. Compte tenu des dimensions des nanoparticules et de leurs propriétés physiques, un filtre HEPA approuvé devrait donc avoir une efficacité de filtration supérieure à 99,97 %. Aitken *et al.* (2004) rapportent que l'efficacité des filtres HEPA pourrait diminuer pour des

nanoparticules de moins de 2 nm, mais l'évaluation de l'efficacité de tels filtres demeure à être quantifiée.

◆ ***Les moyens administratifs***

Les moyens de contrôle de nature administrative constituent une approche complémentaire lorsque les autres méthodes n'ont pas permis d'atteindre les niveaux de contrôle escomptés. Les moyens de contrôle de nature administrative ne doivent, d'aucune façon, se substituer aux techniques d'ingénierie qui doivent toujours être réalisées selon les règles de l'art. Dans certaines situations, les mesures d'ingénierie ne sont pas techniquement au point, nécessitent un certain délai avant d'être mises en place ou ne sont pas réalisables en raison de leurs coûts prohibitifs. Dans de telles situations, la réduction des périodes de travail, la modification des pratiques de travail, les mesures d'hygiène personnelle, l'entretien ménager et l'entretien préventif constituent d'autres moyens de limiter les risques d'exposition professionnelle.

La réduction des périodes de travail s'applique surtout dans un contexte de travail en ambiance thermique contraignante ou dans des situations où les risques ne peuvent pas être contrôlés par des techniques d'ingénierie. Dans certaines situations, les pratiques de travail peuvent être modifiées afin de réduire les risques. Par exemple, le travail près de fours à hautes températures favorise le coup de chaleur et les périodes de travail devraient être ajustées en vue de minimiser le risque pour le travailleur. Autre exemple, l'utilisation de l'eau permettra de diminuer l'émission de poussières lors de certains procédés ou à certains points de chute ou de transfert de matériaux secs (Ménard, 2004).

Les mesures d'hygiène personnelle sont importantes. La présence sur les lieux de travail d'éviers et de douches permet de décontaminer les régions cutanées qui auraient été exposées aux poussières. S'il y a potentiel d'éclaboussure ou de renversement de produits toxiques, la douche d'urgence devient un outil indispensable afin d'être en mesure de réagir rapidement en cas de besoin. Le nettoyage des vêtements doit se faire de façon sécuritaire et l'utilisation du jet d'air est à proscrire totalement. En présence de produits très toxiques, des vestiaires doubles permettent d'éviter tout risque de contamination à l'extérieur des aires de travail. Le linge souillé ne doit pas être apporté à la maison et il doit être défendu de fumer et boire sur les lieux de travail, sauf dans des aires réservées à cette fin qui doivent être propres et disposer d'équipements permettant un nettoyage efficace du travailleur afin d'éviter l'ingestion de produits toxiques. Dans le cadre spécifique de travail avec les nanoparticules, les moyens administratifs à mettre en place sont fonction des produits impliqués et du travail à réaliser.

L'entretien des lieux de travail, entre autres, l'enlèvement de la poussière déposée sur les planchers et les surfaces de travail, doit être réalisé de façon régulière afin d'éviter toute accumulation et tout risque de remise en suspension dans l'air ou d'explosion si les poussières sont explosives, comme dans le cas de certaines poudres métalliques. Les poussières doivent être aspirées à l'aide d'équipements sous vide et muni d'un filtre à haute efficacité, particulièrement dans le cas des nanoparticules. Dans le cas de potentiel d'explosion, ces équipements doivent être antidéflagrants et la conception même du bâtiment doit tenir compte du potentiel d'explosion. Tout équipement devrait être nettoyé en profondeur et cadencé au besoin avant d'en faire l'entretien. En effet, l'entretien préventif des équipements minimise les risques d'interruption non planifiée de la production tout en assurant des opérations plus sécuritaires. Tout renversement doit immédiatement être nettoyé selon une procédure sécuritaire établie en fonction du risque. Un bon exemple de méthodologie d'entretien et de décontamination des lieux de travail est fourni dans le guide de bonnes pratiques pour travailler avec le béryllium (Dion et Perrault, 2004).

◆ **La protection personnelle**

Les équipements de protection personnelle sont normalement utilisés en dernier recours, uniquement lorsque tous les autres moyens de contrôle ont été mis en place et n'ont pas permis de protéger le travailleur de façon adéquate.

■ *La protection respiratoire*

Dans les situations où le port de protection respiratoire est nécessaire, le Règlement sur la santé et la sécurité du travail du Québec (2001) prévoit une obligation de développement et d'implantation d'un programme de protection respiratoire.

Les équipements de protection individuelle des voies respiratoires utilisés dans les endroits où il y a production de nanomatériaux sous forme de poussières doivent être particulièrement efficaces. Il est recommandé de porter un masque complet avec filtres à haute performance (efficacité de plus de 99,97 %). Les masques sont utilisés principalement dans les travaux de maintenance des machines de production, après que celles-ci aient été décontaminées. La principale problématique de la protection respiratoire est plus reliée à l'efficacité de l'étanchéité du masque, au confort et à son entretien qu'à sa performance de filtration.

Une protection intermédiaire est assurée par l'utilisation du PAPR (powered air-purifying respirator) qui comprend une filtration à haute efficacité et une pompe qui alimente un masque complet. Le courant d'air généré au niveau du visage augmente le niveau de protection en maintenant une pression positive dans le masque. Ceci amène un plus grand confort pour le travailleur et minimise l'exposition dans les situations où l'étanchéité du masque n'est pas parfaite. Dans les cas où les filtres à poussières à haute efficacité ne sont pas suffisants, il faut utiliser les masques à adduction d'air par alimentation en air comprimé ou les respirateurs autonomes. Un guide complet de sélection et d'utilisation des respirateurs produit par l'IRSST est disponible sur les sites internet www.irsst.qc.ca/fr/_publicationirsst_673.html et www.prot.resp.csst.qc.ca.

■ *La protection cutanée.*

Le développement de nouvelles connaissances en hygiène industrielle nous sensibilise à l'importance de tenir compte de l'absorption cutanée dans l'évaluation globale du risque d'exposition. La nature des procédés industriels de synthèse de nanoparticules laisse entrevoir une forte probabilité que des expositions cutanées se produisent. En effet, les étapes de récupération des produits, d'emballage de même que l'entretien général des lieux et des équipements représentent autant d'opportunités de contacts cutanés. Les produits constituant les nanoparticules peuvent pénétrer la peau par dissolution. Toutefois, il semble que même certains produits insolubles constituant les nanoparticules pourraient pénétrer l'épiderme et possiblement se retrouver dans le flux sanguin, d'où elles pourront voyager à travers l'organisme. Le chapitre 6, sur les risques à la santé, a permis de mettre en lumière le nombre très limité de connaissances actuelles dans ce domaine. Par précaution, il est préférable d'introduire des contrôles afin de limiter au minimum l'exposition cutanée.

Schneider *et al.* (1999, 2000) ont démontré que de nombreux aspects contribuent à rendre les équipements de protection cutanée peu performants. Parmi les principaux éléments limitant leur efficacité, il faut noter la pénétration directe du matériel solide ou la perméation d'un liquide à travers le matériau constitutif de l'équipement et le transfert des substances par contact direct entre les surfaces des équipements et la peau. La pénétration des nanoparticules à travers les équipements devrait être plus importante encore que celle des particules plus grossières pour lesquelles des essais ont démontré un important taux de pénétration. L'entretien de l'équipement de protection cutanée est également un aspect important à considérer. Dans un tel contexte et par mesure de précaution, il

serait souhaitable, lorsque cela est possible d'utiliser des vêtements jetables et offrant normalement une excellente protection cutanée. Par exemple, l'utilisation de couvre-touts avec capuchon, de tabliers et de couvre-chaussures de type Tyvek[®] peut favoriser une bonne protection cutanée sans que les informations actuellement disponibles ne permettent de garantir une efficacité absolue. Il en va de même pour les gants offerts dans un large éventail de tailles, de résistances aux divers produits chimiques, aux coupures et aux perforations. En effet, la littérature ne permet pas de déterminer l'efficacité réelle de tels équipements de protection cutanée mais, à cause des faibles diamètres des nanoparticules, il existe une forte probabilité que les plusieurs équipements de protection cutanée aient une efficacité très limitée.

La liste des moyens de contrôle existant étant relativement imposante, il est suggéré au lecteur désirant plus d'informations de consulter un hygiéniste industriel ou de se référer à des manuels récents d'hygiène industrielle, de procédés, d'ingénierie chimique ou de ventilation. Dans le présent chapitre, seuls quelques moyens de contrôle qui semblent les plus applicables ont brièvement été décrits.

10. PRÉVENTION

La prévention et les bonnes pratiques de travail représentent un élément clé de santé et sécurité au travail. La production de nanoparticules peut représenter des risques de différentes natures et il est fortement suggéré que la préparation d'un programme de prévention spécifique à l'entreprise représente une priorité pour la direction de l'entreprise tout comme pour les employés. Un guide de bonnes pratiques spécifique aux nanomatériaux, qui devrait être publié en 2006, fournira une foule d'informations pouvant être appliquées aux nanotechnologies. Le guide de prévention pour l'exposition au plomb (Turcot *et al.* 2003) et le guide de bonnes pratiques pour travailler avec le béryllium (Dion et Perrault, 2004) sont d'autres exemples de guides faisant ressortir les principaux points à considérer dans un programme de prévention spécifique à des poussières.

Le responsable de l'entreprise, en élaborant son programme de prévention, doit, entre autre, établir clairement les responsabilités des différentes personnes dans l'établissement et s'assurer de l'engagement de la haute direction (voir chapitre 9). La même démarche s'applique à toute équipe de recherche ou à tout laboratoire d'apprentissage ou de formation. Au Québec, la CSST, les associations sectorielles paritaires, les mutuelles de prévention, les agences de développement des réseaux locaux de services de santé et de services sociaux et les centres locaux de santé et de services sociaux sont autant d'organismes qui peuvent soutenir l'élaboration d'un programme de prévention.

Les données toxicologiques actuelles sur l'effet des nouvelles nanoparticules chez l'homme sont limitées mais plusieurs études démontrent certains effets toxiques chez l'animal. Leur comportement dans l'air, l'eau ou le sol, de même que leur potentiel d'accumulation dans la chaîne alimentaire ne sont pas encore très bien connus. Jusqu'à ce que leurs effets sur l'environnement ou sur l'homme soient adéquatement documentés, des mesures de prévention strictes devraient être prises par précaution afin de limiter l'émission de ces produits autant dans l'environnement de travail qu'à l'extérieur de l'établissement.

Les risques les plus importants à considérer en milieu de travail sont reliés à la toxicité de ces substances dont le contrôle de l'exposition a été discuté au précédent chapitre, aux effets catalytiques et aux risques d'incendie et d'explosion (Pritchard, 2004). En effet, de nombreux procédés chimiques sont catalysés par de petites quantités de substances et l'efficacité de la catalyse est normalement fonction de la surface de l'agent catalyseur. Or, les nanomatériaux présentent de grandes surfaces favorisant leur rôle de catalyseur et peuvent conduire ainsi à des réactions rapides, voire violentes et explosives. Compte tenu des procédés mis en œuvre, des risques d'asphyxie sont possibles dans les procédés utilisant de grandes quantités de gaz inertes de même que des risques d'électrocution reliés à l'usage de procédés à hautes tensions et à forts courants (Shakesheff, 2005).

10.1 Risques d'explosion

Pritchard (2004) a réalisé une revue de littérature sur les risques d'explosion associés aux nanoparticules et constate que cet aspect n'a pas encore été documenté dans la littérature. On doit donc extrapoler les connaissances reliées aux poudres fines et ultrafines. L'auteur conclut que cette extrapolation des comportements de particules plus grosses vers les nanoparticules ne peut être réalisée avec certitude compte tenu des importants changements de propriétés chimiques et physiques des particules inférieures à 100 nm. Avec de grosses poussières, la tendance générale pour la violence d'une explosion et la facilité d'allumage augmentent avec une diminution de la taille des particules. En effet à cause de la très fine granulométrie, la réactivité des poussières est augmentée de même que les paramètres d'explosivité. Plus une poussière est fine, plus la montée en pression est importante et moins l'énergie d'ignition sera élevée. Par contre, pour plusieurs poussières, cette

tendance s'estompe et atteint un état d'équilibre lorsque la poussière atteint quelques dizaines de micromètres. Normalement, l'énergie requise pour faire détonner une poussière est plus grande que celle nécessaire pour un gaz. Les nanoparticules présentent donc potentiellement un important risque d'explosion (Pritchard, 2004).

10.2 Prévention et lutte contre les incendies

La prévention des incendies devrait tenir compte des réglementations en vigueur, notamment au niveau des installations électriques. Compte tenu de la très faible granulométrie des nanoparticules et de leur temps très long de sédimentation, les équipements électriques devraient être protégés contre les poussières, voire, dans certains cas, être étanches aux vapeurs. Des précautions supplémentaires devraient également être prises quant à la température d'opération des équipements électriques et des risques accrus d'auto-allumage des nanoparticules.

La lutte contre les incendies n'est pas documentée dans la littérature disponible à ce jour. Cependant les mêmes principes s'appliquant aux matériaux pulvérulents en général, avec une précaution particulière pour les poussières métalliques facilement oxydables, devraient être considérés en ce qui a trait aux nanoparticules.

Le choix du produit pour l'extinction tient compte de la compatibilité ou de l'incompatibilité du matériau avec l'eau. Les poussières métalliques réagissent avec l'eau pour former entre autre de l'hydrogène qui s'enflamme très facilement et déflagre. Des poudres chimiques sont disponibles pour éteindre les feux de poussières métalliques. Lors de l'attaque pour éteindre un feu de poussières métalliques, il faut prendre garde de créer un mouvement d'air important qui aurait pour effet de mettre en suspension la poussière métallique et ainsi augmenter le risque de déflagration. Pour réduire les risques d'incendie et de déflagration, il peut s'avérer nécessaire d'utiliser un procédé de production et d'entreposage à atmosphère contrôlé (dioxyde de carbone, azote ou gaz inerte).

10.3 Entreposage

L'entreposage des nanomatériaux présente un aspect particulier à cause des différentes caractéristiques granulométriques et de réactivité des particules. Les temps de sédimentation longs et la remise en suspension peuvent être facilités par la fine granulométrie des matériaux. Les réservoirs doivent être très étanches pour éviter les fuites des produits et la contamination des lieux lors du transport. Des arrangements souvent similaires à ceux utilisés pour l'entreposage des gaz doivent être considérés.

L'entreposage des nanoparticules nécessite également des protections particulières en ce qui a trait à la conservation du produit. En effet, la petite taille des particules, qui cherchent souvent à s'agglomérer, offre une très grande surface de contact avec l'air environnant, favorisant ainsi la réactivité chimique. Afin d'éviter l'oxydation, voire l'explosion dans certains cas de métaux, une protection adéquate doit souvent être apportée aux nanomatériaux. Selon le produit à entreposer, différentes procédures préventives permettront d'éviter toute détérioration du produit ou tout risque d'incendie ou d'explosion. Parmi les solutions possibles, l'entreposage en présence d'un gaz inerte ou dans des conditions anhydres. Dans d'autres situations, il peut être possible d'enrober les nanoparticules dans une couche protectrice constituée de sels ou de différents polymères qui peuvent ensuite être éliminés avant l'utilisation du produit.

10.4 Autres aspects de prévention

Plusieurs autres aspects peuvent être considérés mais ne seront pas décrits ici, car ils sont très spécifiques aux produits utilisés, synthétisés ou manipulés de même qu'aux procédés mis en oeuvre. De plus, la littérature ne nous renseigne aucunement sur les mesures spécifiques à mettre en place avec les nanoparticules. Pensons, entre autre, aux aspects de prévention à élaborer et à mettre en place en cas d'asphyxie, d'électrocution, de fuites ou de déversements accidentels, de même qu'à l'élimination des déchets, à l'équipement de protection d'urgence, aux premiers secours et à la surveillance médicale.

11. RÉGLEMENTATION ET RECOMMANDATIONS

11.1 Des règles d'éthique indispensables

Les risques potentiels, mais actuellement impossibles à quantifier, liés à la toxicité ou la dissémination des nanoparticules nous incitent à un comportement responsable et à la précaution. Selon cette optique, au niveau international, l'ONU stipule que des règles contraignantes d'utilisation des nanotechnologies doivent être établies et adoptées afin d'éviter les dérives possibles dans des domaines tels que : le respect de la vie privée ou les utilisations militaires dévoyées.

Au Québec, la Commission de l'éthique de la science et de la technologie, qui relève du gouvernement provincial, examine actuellement l'ensemble des aspects éthiques reliés aux nanotechnologies et aux nanomatériaux. En France, un groupe de travail « Nanotechnologies » a été créé au sein du Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE). En Angleterre, la Royal Society et la Royal Academy of Engineering (2004a) de même que l'Académie des arts et des sciences des Pays-Bas (Levelt, 2004) sont parmi les nombreux organismes qui soulignent l'importance d'aborder le volet éthique dans le domaine des nanoparticules. Les États-Unis, la CEE et de nombreux pays asiatiques ont également soulevé cette préoccupation éthique.

11.2 Réglementation en Europe et dans les pays européens

La réglementation en Europe au sujet des nanoparticules est rattachée aux lois et règlements existants qui couvrent déjà les produits chimiques. Les nanoparticules de produits chimiques doivent rencontrer les exigences du programme REACH (Registration, Evaluation, and Autorisation of Chemicals). Ce cadre réglementaire de l'Union européenne a été adopté en octobre 2003. Le principal objectif de nouveau programme est d'assurer un plus haut niveau de protection de la santé humaine et de l'environnement tout en permettant un fonctionnement efficace des marchés internes de l'innovation et de la compétition de l'industrie chimique. Par contre, le rapport de la Royal Society et de la Royal Academy of Engineering (2003) propose plutôt que chaque substance existante produite sous forme de nanoparticules soit considérée comme une nouvelle substance. À ce titre, toute nouvelle nanoparticule devrait être testée afin d'en déterminer la toxicité avant que son utilisation ne soit permise. Ce rapport recommande ainsi que l'introduction d'une nanoparticule dans un cosmétique soit conditionnelle à son approbation par le comité scientifique aviseur de la Communauté européenne. Ce comité a d'ailleurs déjà approuvé l'inclusion dans les crèmes solaires de nanoparticules de TiO₂ mais n'a pas encore approuvé l'introduction d'oxyde de zinc.

L'obligation européenne d'assurer la protection de la production, de la mise en marché, du transport et de l'utilisation des nouveaux matériaux concerne les manufacturiers. Pour ce faire, le manufacturier doit déterminer les propriétés et l'exposition potentielle résultant de la production et de l'usage des nanomatériaux. Le « European Nanobusiness Association » est un organisme dont la mission est de promouvoir le développement professionnel de l'industrie et du commerce des nanotechnologies au niveau européen. Parmi les activités de cette association, il y a la rédaction de normes, l'information du public, l'analyse de la législation, et le témoignage d'experts pour les dirigeants politiques et les décideurs. Plusieurs autres organismes tant au niveau pharmaceutique que de l'agroalimentaire ont été constitués et évaluent l'impact de l'introduction de nouveaux produits (European Nanotechnology Gateway, 2004).

En Allemagne, le gouvernement a créé l'Office of Technology Assessment (TAB) dont le mandat est d'initier des réflexions pour orienter le gouvernement sur le développement et la recherche dans le domaine. Cette démarche n'implique pas de développement de nouvelles lois ou règlements mais

l'application de ceux existants au domaine des nanotechnologies (pollution de l'air, les produits chimiques, le code du travail, la législation pharmaceutique et de produits médicaux, les aliments et les produits de conservation, nouveaux produits, etc.). Des groupes de pression sont également actifs dans diverses sphères de l'opinion publique.

Au **Royaume-Uni**, le gouvernement a mandaté la Royal Society et la Royal Academy pour effectuer une étude indépendante sur les développements en nanotechnologies. Cette étude doit examiner si les nanotechnologies ont une influence sur l'apparition de nouveaux problèmes de santé et de sécurité, d'environnement, d'éthique ou de société. L'emphase doit porter également sur l'information du public afin de démystifier ce nouveau secteur d'activité. La Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency a été mise sur pied suite à la fusion de deux autres organismes pour suivre les développements des nouveaux produits d'usage pharmaceutique et médical, incluant les nanomatériaux.

Aux **Pays-Bas**, le groupe de pression Foundation Nature and Environment a été mis en place pour sensibiliser les gens sur les effets néfastes de certains nanomatériaux démontrés chez des animaux. D'autres groupes de pression (Friends of the Earth Netherlands, Zuid-Hollandse Milieufederatie) sont également actifs et reçoivent des budgets du gouvernement pour mener leurs actions (Lorrain et Raoul, 2003).

11.3 Région Asie-Pacifique

Dans cette région, le Japon représente, de par son statut économique et commercial, le chef de file dans le domaine du développement des nanotechnologies. À lui seul, il dispose de plus de la moitié du budget total d'investissement de cette région du monde, en recherche et développement dans ce domaine. Le statut économique fort différent des pays de l'Asie a une grande influence sur les mesures administratives mises de l'avant pour assurer la protection des populations et des travailleurs. Par exemple, des pays plus pauvres comme l'Inde, le Pakistan, le Sri Lanka et le Népal ont des politiques moins sévères en regard de la protection des populations et de l'environnement que les pays plus développés comme le Japon, Taïwan et Singapour (Lorrain et Raoul, 2003). Cette grande différence sur les plans économiques et sociaux aura une influence marquante sur l'éthique et les mesures de contrôle au niveau de la recherche et de la production des nanomatériaux. Les nanotechnologies peuvent apporter d'immenses bénéfices aux populations mais elles présentent aussi un potentiel d'effets dévastateurs si on ne considère pas d'ores et déjà tous les enjeux.

11.4 Amérique du Nord

En Amérique du Nord, il y a peu de réglementations qui s'appliquent spécifiquement aux nanoparticules. Plusieurs des substances sont déjà réglementées sur la base de leur composition chimique, que ce soit par l'OSHA aux États-Unis ou par divers organismes provinciaux au Canada de même que par le gouvernement fédéral. Certaines provinces réfèrent au TLV Booklet de l'ACGIH pour les contaminants chimiques. Des aménagements sont prévus par certains organismes de contrôle tels l'EPA et l'OSHA. Ces éléments sont détaillés dans la section traitant des États-Unis (Feigenbaum *et al.*, 2004).

◆ *Les États-Unis*

Les mécanismes de réglementation fédéraux sont en place pour évaluer et réglementer le milieu de travail, l'environnement, les risques à la santé des matériaux et des nouvelles technologies. Des démarches ont lieu afin de s'assurer que la réglementation soit amendée pour intégrer les nanotechnologies. Des travaux sont en cours pour déterminer comment les matériaux à la base des

nanotechnologies peuvent différer des matériaux conventionnels au niveau de leur implication en santé publique et pour l'environnement. En santé au travail, les Américains se basent sur les valeurs de NIOSH, OSHA, ACGIH et FDA alors que les équipements de protection sont sélectionnés selon les critères établis par OSHA, NIOSH et ASTM. Un groupe interagences est en place depuis août 2003 pour évaluer les impacts potentiels des nanoparticules sur la santé et l'environnement. Leur mandat consiste à servir de lien privilégié aux communications, à identifier les enjeux qui nécessitent des actions individuelles ou interagences, à examiner la production et l'utilisation des nanomatériaux, à développer un guide de bonnes pratiques en milieu de travail (NIOSH) et à travailler avec l'industrie et le milieu académique afin de développer une nomenclature pour les nanomatériaux. Les produits à l'intention des consommateurs (excluant la nourriture et les médicaments) ne reçoivent pas d'approbation ni de certification. Le défi est de taille puisqu'on peut avoir affaire à un même produit chimique avec une forme différente (diamant, nanotube, graphite, noir de carbone, fullerène, nanomousse de carbone) ou à des matériaux dont la seule différence est granulométrique (TiO₂) (Feigenbaum *et al.*, 2004).

L'Environmental Protection Agency (EPA), en plus de la responsabilité du contrôle de la pollution de l'air et de l'eau ainsi que de la gestion des déchets, a l'autorité de réglementer les nanosubstances via le Toxic Substances Control Act (TSCA). Cette réglementation couvre les aspects les plus divers de la fabrication, du transport et des effets néfastes de nouveaux produits découlant des développements en nanotechnologie. Selon cette législation, l'EPA peut exiger pour toutes les nouvelles substances d'établir les effets sur la santé des travailleurs et des populations potentiellement exposées. Une obligation peut être imposée aux manufacturiers de dévoiler la mise en production de nouveaux produits et de fournir toutes les informations pertinentes pour leur utilisation sécuritaire.

L'EPA pourrait, à long terme, considérer l'utilisation de nanomatériaux comme la mise en production de nouveaux produits chimiques avec toutes les précautions et les mesures de prévention requises par les règlements et les lois existants pour en assurer un usage sécuritaire. Une période d'avis de 90 jours pourrait alors être exigée afin de permettre à l'EPA de réviser toutes les informations nécessaires concernant la santé, la sécurité et l'environnement de ces nouveaux produits chimiques ou de leurs nouveaux usages. Suite à cette révision, l'EPA pourra alors exiger des mesures particulières visant à assurer des moyens de contrôle appropriés (Feigenbaum *et al.*, 2004).

L'Occupational Safety and Health Administration (OSHA) dispose d'une variété de normes qui s'appliquent à la nanotechnologie. Par exemple les fabricants de nanosubstances sont tenus de fournir des Fiches signalétiques qui décrivent les propriétés de ces matériaux, leurs effets sur la santé ainsi que les mesures de prévention à mettre en place. Si les techniques de contrôle ne sont pas suffisantes, des équipements de protection respiratoire doivent être fournis aux travailleurs. Finalement, une clause de responsabilité morale de l'OSHA oblige les employeurs à maintenir les milieux de travail exempts de dangers reconnus.

Le Bureau de la Maison Blanche sur les politiques en science et en technologie planifie de mandater un groupe visant le développement de normes volontaires pour les nanotechnologies. Ces normes pourraient éventuellement être diffusées par l'OSHA. L'industrie des nanotechnologies doit être proactive dans le développement et la mise en application de techniques scientifiques d'évaluation des risques et de méthodes de contrôle efficaces afin d'assurer une protection adéquate des populations.

Le réseau de réglementation existant sera modifié si nécessaire. Voici quelques exemples de réglementations applicables aux nanoparticules et aux nanostructures qui pourraient être modifiées (Teague, 2004). L'EPA administre plusieurs de celles-ci qui concernent l'environnement (air, eau et sol). Ce sont la « Toxic Substance Control Act », (TSCA) de 1976, qui réglemente 75 000

produits chimiques, la « Clear Air Act for Particulate Matter < 10 µm », la « Clear Air Act for Particulate Matter < 2,5 µm » de même que la « Waste Disposal Acts ».

En milieu de travail, OSHA applique une réglementation basée sur des « Permissible Exposure Limits (PELs) », les valeurs limites d'exposition aux substances chimiques réglementées aux États-Unis. Sans avoir force de loi, le National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) recommande des valeurs limites d'exposition, les « Recommended Exposure Limits (RELs) », tout comme le fait l'American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) avec ses « Threshold Limit Values (TLVs) ». Pour les équipements de protection personnelle, OSHA applique la réglementation « Regulations for Personal Protective Equipment to reduce exposures » alors que NIOSH évalue et approuve les équipements et l'American Society for Testing and Materials, (ASTM) établit des normes relatives aux équipements de protection (Feigenbaum *et al.*, 2004).

Au niveau des aliments et drogues, la FDA prévoit apporter des modifications à certains règlements et en faire adopter de nouveaux, dont le « Nanoparticles for drugs to be metabolized in human body, to be used as diagnostics or therapeutic medical devices (such as quantum dots) » de même que le « Nanostructured particles/substances to be incorporated into food » (Feigenbaum *et al.*, 2004).

♦ *Le Canada*

À notre connaissance, le Canada et les provinces n'ont pas encore adopté de lois ou de règlements spécifiques aux nanoparticules.

♦ *Le Québec*

Au Québec, l'application de la loi sur la santé et la sécurité du travail (LSST) de même que le Règlement sur la santé et la sécurité du travail (RSST) couvrent les aspects généraux des obligations en terme de l'élaboration de programmes de prévention en entreprise et de contrôle des contaminants dans le milieu de travail. Plusieurs produits chimiques constituant les nanomatériaux sont déjà prévus dans l'annexe I qui précise les normes pour les contaminants chimiques. Cette réglementation ne tient pas compte de la granulométrie des particules ou de la possibilité de toxicité différente en fonction de cette granulométrie. La forme et la granulométrie des particules peuvent avoir une grande importance au niveau de l'absorption d'un produit et par le fait même sur sa toxicité. Des études toxicologiques seront parfois nécessaires pour établir des niveaux sécuritaires des nouvelles formes de produits. Ces aspects ne sont pas tenus en compte dans le RSST.

Le système d'information sur les matières dangereuses utilisées en milieu de travail (le SIMDUT) est un système canadien auquel adhère le Québec et qui oblige les fournisseurs à étiqueter les produits chimiques et produire des fiches signalétiques décrivant les différents produits, leurs principales caractéristiques, les risques à la santé et les moyens de protection à mettre en place. Les employeurs doivent rendre les fiches disponibles et former leurs employés. Plusieurs autres lois provinciales ou fédérales, tel le transport des matières dangereuses, peuvent s'appliquer aux nanoparticules tout comme elles s'appliquent aux autres produits chimiques mais aucune loi, à notre connaissance, ne porte spécifiquement sur les nanoparticules.

12. PRINCIPAUX INTERVENANTS QUÉBÉCOIS

Le Québec est fortement impliqué en recherche en nanotechnologies et est la seule province canadienne qui a développé une stratégie globale favorisant le développement et l'exploitation commerciale des nanotechnologies. En fait, c'est NanoQuébec, un organisme à but non lucratif financé conjointement par les gouvernements du Québec (le ministère du Développement économique, de l'Innovation et de l'Exportation, le ministère des Affaires municipales et des Régions et Valorisation-Recherche Québec) et du Canada (Développement économique Canada), qui joue un rôle majeur de planification et de structuration des nanotechnologies. Il vise à créer des masses critiques de chercheurs et la synergie nécessaire au développement de la recherche et la valorisation des nanotechnologies en s'appuyant sur une démarche de concertation et de réseautage en faisant interagir les différents acteurs en nanotechnologie (entreprises, chercheurs, gouvernements, industriels et financiers), le tout dans une vision d'applications industrielles et commerciales.

Par sa préoccupation constante des aspects reliés à l'éthique, à la santé sécurité au travail et à l'environnement, NanoQuébec s'est doté d'un portail facilitant la diffusion de l'information afin de sensibiliser la population générale aux nanotechnologies.

http://nanoquebec.ca/nanoquebec_w/site/index.jsp.

NanoQuébec a déjà conclu plusieurs ententes de partenariat aux niveaux national et international afin de favoriser un positionnement québécois stratégique au niveau international. Il entretient des partenariats étroits avec les principales universités québécoises oeuvrant en nanotechnologies (Sherbrooke, Laval, Polytechnique, McGill, Concordia, École de technologie supérieure, Institut national de recherche scientifique, Montréal) et plusieurs cégeps. Le Québec compte un réseau développé de recherche universitaire avec plus de 50 groupes de recherche impliqués dans le domaine et fortement réseautés. C'est d'ailleurs actuellement dans le domaine de la recherche et de l'enseignement qu'on retrouve le plus important contingent de personnes potentiellement exposées aux nanoparticules au Québec même si une quarantaine d'entreprises, dont plusieurs en phase de démarrage, sont impliquées dans ce domaine. Au total, il est estimé que plus de 2000 personnes oeuvrent actuellement dans ce domaine de l'enseignement ou de la fabrication de nanoparticules au Québec et que le nombre est appelé à augmenter rapidement.

Plusieurs autres organismes québécois s'intéressent aux nanotechnologies. Sans élaborer une liste exhaustive, il apparaît important de mentionner que Cirano a publié récemment un bilan sur les nanotechnologies (Feigenbaum *et al.*, 2004) et que la Commission de l'éthique de la science et de la technologie étudie présentement tous les aspects éthiques reliés à la production et à l'utilisation de ces nouveaux matériaux.

Au niveau de la santé et de la sécurité du travail, l'IRSST et la CSST développent actuellement un bassin d'expertise dans ce domaine afin d'évaluer les connaissances existantes au niveau des risques à la santé et à la sécurité du travail. Ces démarches permettront de pouvoir intervenir de façon préventive dans les entreprises afin de contribuer à éviter le développement de maladies professionnelles ou la survenue d'accidents. Afin de répondre à certaines préoccupations spécifiques de leurs divers partenaires et de leurs intérêts communs, l'IRSST et NanoQuébec ont décidé de produire conjointement un guide de bonnes pratiques en milieu de travail, qui devrait être édité en 2006. Quoique NanoQuébec soit en lien étroit avec tous les intervenants impliqués au niveau de la production des nanoparticules, on ne connaît pas actuellement l'importance de l'utilisation de nanomatériaux au Québec, qu'ils soient produits localement ou importés.

13. AXES POTENTIELS DE RECHERCHE

Le domaine des nanoparticules est un champ de recherche en pleine ébullition et les travaux, à ce jour, ont porté principalement sur des développements technologiques visant la production de nouveaux matériaux aux caractéristiques uniques, mais dont les effets sur la santé et sur l'environnement n'ont été que très partiellement établis. La recherche des impacts potentiels de ces nanoparticules sur la santé ou sur l'environnement débute à peine et le manque de connaissances scientifiques est flagrant à plusieurs niveaux. Une gestion efficace des risques a toujours avantage à se baser sur une évaluation exhaustive du risque. Actuellement, une évaluation rigoureuse du risque est impossible à réaliser à cause du manque d'informations essentielles. On doit donc se rabattre sur la mise en œuvre d'une approche de précaution.

Parmi les besoins incontournables de développement de nouvelles connaissances en santé et sécurité du travail, les futures recherches devront viser à (Aitken *et al.*, 2004; Friedlander et Pui, 2003; Royal Society and Royal Academy of Engineering, 2003; Commission des Communautés européennes, 2004; Durrenberger, 2004; Mark, 2005a, 2005b):

- Inventorier, classifier et catégoriser les nanoparticules par types, volumes et applications; des matériaux de référence bien caractérisés (dimension, concentration, composition, morphologie, structure) devront être disponibles;
- Développer de nouvelles approches aux études toxicologiques afin de pouvoir étudier une grande variété de ces produits avec des délais et des coûts raisonnables;
- Déterminer la toxicité, la bioaccumulation, la biodégradation, la biopersistance et la localisation dans les divers organes des différents types de nanofibres de carbone contenant diverses teneurs et différents métaux, des puits quantiques et autres nanoparticules chez l'animal suite à des absorptions pulmonaires et à des applications cutanées. Réaliser des études toxicocinétiques et pharmacocinétiques aiguës et chroniques et déterminer les mécanismes d'action des nanoparticules. Pour les substances démontrant une toxicité, il est primordial de déterminer le paramètre physique le mieux relié aux toxicités mesurées : masse de produit, nombre de particules ou surface spécifique; la distribution et le devenir biologique des nanoparticules ayant réussi à pénétrer dans l'organisme doivent être déterminés de même que leur impact au niveau des organes-cibles; les relations dose-réponse devront être caractérisées afin de pouvoir établir des seuils de travail sécuritaires;
- Développer des modèles d'évaluation et de gestion du risque en fonction des produits, des procédés impliqués et des situations de travail rencontrées;
- Développer de nouveaux outils accompagnés de stratégies adaptées permettant de mesurer spécifiquement l'exposition des travailleurs et des chercheurs aux nanoparticules et nanotubes en lien avec le paramètre de mesure le mieux adapté à la toxicité des produits; actuellement, la détermination de surface spécifique de particules dans l'air en poste personnel en milieu de travail est impossible, faute d'équipements. Les nouveaux équipements devront permettre une meilleure caractérisation des aérosols notamment par la mesure de la concentration exprimée en surface spécifique, la distribution granulométrique, la composition et pouvoir discriminer entre les nanoparticules et autres contaminants de l'air; la caractérisation des nanoparticules sera facilitée par la disponibilité souhaitée de produits de référence;
- Documenter et caractériser l'exposition professionnelle dans divers environnements de travail et pour différents procédés de synthèse et d'utilisation; faute d'équipements, la littérature ne donne presque aucune information sur les expositions professionnelles. De plus,

les nanoparticules ont tendance à s'agglomérer et ce facteur devra être tenu en compte aux niveaux de l'évaluation de la toxicité, du développement d'outils de mesure et de l'évaluation de l'exposition du travailleur; l'exposition doit être documentée aux étapes de fabrication, d'utilisation, de recyclage, d'élimination et lors de déversements ou d'accidents;

- Avec la production et l'utilisation accrues des nanoparticules, on devra réaliser des études épidémiologiques en milieu de travail, aussi bien au niveau des utilisateurs de ces produits que des producteurs;
- Mesurer l'efficacité des moyens de protection collectifs et individuels; il est assumé, mais non vérifié que la filtration avec filtre HEPA sera efficace. D'autre part, la protection cutanée nécessite le développement d'équipements de même que des stratégies adaptées dont la performance devra être évaluée;
- Évaluer l'efficacité des moyens conventionnels et déterminer les meilleures approches au nettoyage des surfaces contaminées; l'état de la nanoparticule déposée, sa granulométrie, son adhésion à la surface collectrice, la facilité à la déloger de la surface et les meilleures stratégies de nettoyage et de décontamination devraient également être étudiées;
- Étudier les caractéristiques d'explosivité des nanoparticules et les meilleurs moyens d'entreposage, de transport et de mise en œuvre;
- Évaluer le volet éthique en rapport à la santé et à la sécurité du travail.

L'accessibilité à de nouvelles connaissances scientifiques permettra finalement de mieux évaluer le risque d'exposition aux nanoparticules et de mieux gérer ce risque. En attendant l'accessibilité à ces nouvelles informations, les principes généraux d'hygiène industrielle précédemment décrits permettent néanmoins de mettre en place les éléments de base d'une saine gestion du risque.

14. CONCLUSION

Les nanotechnologies et les nanoparticules sont un domaine d'activité prometteur et en pleine croissance. Cette situation relève principalement du fait que les nanoparticules démontrent des propriétés chimiques et physiques différentes du même matériel à plus grande dimension. Les développements technologiques actuels dans ce domaine visent justement à tirer avantage de ces nouvelles propriétés, souvent uniques. Les nanoparticules, même si elles ont la même composition chimique que leur homologue plus volumineux, peuvent souvent être considérées comme de nouvelles substances. Ceci constitue un défi majeur en santé et sécurité du travail. Comment évaluer le risque relié à ces nouveaux produits et prévenir l'apparition de maladies professionnelles ou de nouveaux problèmes reliés à la sécurité lorsque aucune information n'est disponible?

Les sommes colossales investies en R-D dans l'ensemble des pays industrialisés se traduiront inmanquablement par d'importantes découvertes dont les applications affecteront de façon irrémédiable notre quotidien et ce, dans un avenir relativement rapproché. Même si les impacts à court terme ne sont pas connus, de nombreux produits sont déjà accessibles à la consommation (cosmétiques, peintures automobiles, imperméabilisants textiles, etc.). Le nombre et la diversification des travailleurs exposés s'accroîtront au cours des prochaines années. La prévention en santé et sécurité du travail appliquée dès maintenant à ce domaine constitue un atout important puisque des interventions visant la prévention et le contrôle peuvent être réalisées dès le début de la conception et de l'implantation des différents procédés. Toutefois, ceci représente également un défi de taille puisque les connaissances actuelles concernant les risques d'atteintes à la santé sont très fragmentaires.

Certaines applications des nanotechnologies introduiront peu de nouveaux risques à la santé ou à la sécurité des travailleurs. Par exemple, dans le domaine de l'électronique où la miniaturisation ne cesse de se développer et qui est maintenant rendue à l'échelle nanométrique. Par contre, les nanoparticules libres dans l'air préoccupent quant à leur potentiel de causer des problèmes de santé et de sécurité en milieu de travail ou des problèmes d'accumulation dans l'environnement ou d'enrichissement à travers la chaîne alimentaire, se traduisant par des risques à long terme pour la santé des populations. Quoique les connaissances actuelles sur la toxicité des nanoparticules et du niveau potentiel d'exposition des travailleurs soient très limitées, les résultats préliminaires semblent démontrer une importante activité biologique et des effets délétères indésirables dans la majorité des principales études réalisées. La prolifération des nouvelles nanoparticules et les modifications de surface apportées, qui auront un impact majeur sur les propriétés de surface et potentiellement sur leur réactivité biologique et leur toxicité, rendra presque impossible, à court terme, l'établissement d'une connaissance adéquate au niveau du risque associé à chacune de ces nouvelles particules.

Dans un tel contexte où des évaluations quantitatives des risques sont actuellement impossibles à déterminer avec précision pour chacune de ces particules, il importe de développer une approche basée sur la précaution et de mettre en place des stratégies de prévention, de bonnes pratiques et de contrôle des risques qui permettent de prévenir le développement de maladies professionnelles. Au niveau de l'hygiène industrielle, des interventions devront être réalisées le plus tôt possible, en utilisant les meilleurs outils de mesures existants, en dépit de leurs limitations, afin d'estimer le niveau d'exposition professionnelle. Compte tenu de l'évolution rapide des connaissances en SST, il semble important de mettre à jour le présent bilan des connaissances dans un avenir relativement rapproché.

15. BIBLIOGRAPHIE

- Aitken RJ, Creely KS, Tran CL, 2004. *Nanoparticles: an occupational hygiene review*. Sudbury, Suffolk, Grande-Bretagne. HSE, 100p. Page d'accueil visionnée le 2/11/2004.
<http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr274.pdf>
- Akerman ME, Chan WCW, Laakkonen P, Bhatia SN, Ruoslahti K, 2002. Nanocrystal targeting in vivo. *Proc. Natl Acad Sci* 99 (20) : 12617-21. Page d'accueil visionnée le 9/06/2005
http://lmrt.mit.edu/publications/chan_pnas.pdf
- Ambassade de France aux Etats-Unis, 2004. Les nanocomposites aux États-Unis, vers une convergence des premières applications. *Sciences physiques*, vol. 11.
- Aprahamian M, Michel C, Humbert W, Devissaguet JP, Damge C, 1987. Transmucosal passage of polyalkylcyanoacrylate nanocapsules as a new drug carrier in a small intestine. *Biology of the cell*. 61: 69-76.
- Arnall AH, 2003. Future technologies, today's choices, nanotechnology, artificial intelligence and robotics a technical, political and institutional map of emerging technologies. London, G.-B. Greenpeace Environmental Trust, 69 p. Page d'accueil visionnée le 7/06/2005
<http://www.greenpeace.org.uk/MultimediaFiles/Live/FullReport/5886.pdf>
- Bégin D, Gérin M, 2002. Substitution : démarche et outils. Dans *Solvants industriels – santé – sécurité – substitution*, sous la direction de M. Gérin, Publié chez Masson, Paris, p. 39-60.
- Bergeron S, Archambault É, 2005. Canadian Stewardship Practices for Environmental Nanotechnology, Science-Metrix, Montréal, Mars 2005, 65 p.
- Bodegal M, Gleiche M, Guibert J-C, Hoffschulz H, Locatelli S, Malsh I, Morrison M, Nicolle C, Wagner V, 2003. Nanotechnology and its implications for the health of the EU citizen. Mark Morrison, ed.,
<http://www.Nanoforum.org>.
- Bordé, C, Bost PE, Candel S, Causse JP, Corriu R, Courtois M, Kovalevsky J, Lenfant J, Lévi F, Maitenaz B, Pouchard M, Spitz E, Tournois P, Weisbuch C, 2002. Les nanotechnologies : enjeux et conditions de réussite d'un projet national de recherche : rapport du groupe de travail « Nanotechnologies » de l'Académie des technologies. Paris Académie des technologies. Page d'accueil visionnée le 31/03/2004, <http://www.academie-technologies.fr/pdf/NANOTECH.pdf>.
- Borm PJ, Höhr D, Steinfartz Y, Zeiträger I, Albrecht C, 2000. Chronic inflammation and tumor formation in rats after intratracheal instillation of high doses of coal dusts, titanium dioxides, and quartz. *Inhal Toxicol* 12 (Supp. 3): 225-231.
- Borm PJ, Kreyling W, 2004. Toxicological hazards of inhaled nanoparticles, potential implications for drug delivery. *J Nanosci Nanotechnol* 4 (5): 521-31.
- Borm PJA, 2005. Hazards and risks of nanomaterials: a look forward. Compte-rendu du First International Symposium on Occupational Health Implications of Nanomaterials, 12 au 14 octobre 2004, Buxton, Grande-Bretagne, édité par le Health and Safety Executive Grande-Bretagne et le National Institute for Occupational Safety and Health, États-Unis, juillet 2005, p 65-71. http://www.hsl.gov.uk/capabilities/nanosymrep_final.pdf.
- Brenneman KA, Wong BA, Buccellato MA, Costa ER, Gross EA, Dorman DG, 2000. Direct olfactory transport of inhaled manganese (54MnCl₂) to the rat brain: toxicokinetic investigations in a unilateral nasal occlusion model. *Toxicol Appl Pharmacol* 169:238-248.
- Brouwer DH, Gijssbers JHS, Lurvink MWM, 2004. Personal exposure to ultrafine particles in the workplace: exploring sampling techniques and strategies, *Ann Occup Hyg* 48 (5): 439-453.
- Brown JS, Zeman KL, and Bennett WD, 2002. Ultrafine Particle Deposition and Clearance in the Healthy and Obstructed Lung. *Am J Respir Crit Care Med* 166 : 1240-1247.
- Bruske-Hohlfeld I, Peters A, Wichmann HE, 2005. Epidemiology of nanoparticles. Compte-rendu du First International Symposium on Occupational Health Implications of Nanomaterials, 12 au 14 octobre 2004, Buxton, Grande-Bretagne, édité par le Health and Safety Executive Grande-Bretagne et le National Institute for Occupational Safety and Health, États-Unis, juillet 2005, p 53-58.
http://www.hsl.gov.uk/capabilities/nanosymrep_final.pdf.

- Buxton DB, Lee SC, Wickline SA, Ferrari M, 2003. Recommendations of the National Heart, Lung, and Blood Institute Nanotechnology Working Group. *Circulation* 108 (22): 2737-42. Page d'accueil visionnée le 6/06/2005. <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/108/22/2737>.
- Cahouet A, Denizot B, Hindre F, Passirani C, Heurtault B, Moreau M, Le Jeune J, Benoit J, 2002. Biodistribution of dual radiolabeled lipidic nanocapsules in the rat using scintigraphy and gamma counting. *Int J Pharm* 242 (1-2): 367-71.
- Cartranova V, 2006. Nanotechnology Safety and Health Research at NIOSH, 1st International Conference on Nanotoxicology: Biomedical Aspects, Miami, January 29 – February 01, 2006.
- Cherukuri PP, Bachilo SM, Litovsky SH, Weisman RB, 2004. Near-infrared fluorescence microscopy of single-walled carbon nanotubes in phagocytic cells. *J Am Chem Soc* 126: 15638-15639.
- Christiansen K, 2004. Background paper on environmental and risk aspects of nanotechnology. Copenhagen: Ministry of Science, Technology and Innovation. 30 p.
- Comité européen de normalisation, 1993. *Workplace atmospheres: size fraction definitions for measurements of airborne particles in the workplace*. CEN standard EN481. Bruxelles, CEN, 1993 Commission européenne. *Communication de la Commission vers une stratégie européenne en faveur des nanotechnologies*. Luxembourg, Office des publications officielles des Communautés européennes, 2004, 23 p. Page d'accueil visionnée le 7/06/2005. ftp://ftp.cordis.lu/pub/nanotechnology/docs/nano_com_fr.pdf.
- Commission européenne, 2002. *Le 6^e Programme-cadre de la Commission européenne, document synthèse publié par la Commission européenne*. Luxembourg, Office des publications officielles des Communautés européennes, 52 p. Page d'accueil visionnée le 5/06/2005. <http://www.cordis.lu/fp6/nmp.htm>.
- Commission européenne, 2004a. *Communication de la Commission : la nanotechnologie Innovation pour le monde de demain*, Luxembourg, Office des publications officielles des Communautés européennes, 52 p. Page d'accueil visionnée le 7/06/2005. ftp://ftp.cordis.lu/pub/nanotechnology/docs/nano_brochure_fr.pdf.
- Commission européenne, 2004b. Direction générale santé et protection des consommateurs. *Nanotechnologies, a preliminary risk analysis on the basis of a workshop organized in Brussels on 1-2 March 2004 by the Health and Consumer Protection Directorate General of the European Commission*. Luxembourg : Office des publications officielles des Communautés européennes, 2004, 143 p. Page d'accueil visionnée le 7/06/2005. http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/documents/ev_20040301_en.pdf
- Commission des communautés européennes, 2005. Nanosciences et nanotechnologies: un plan d'action pour l'Europe 2005-2009. Publié par la Commission des communautés européennes, Bruxelles, 7 juin 2005, 12 p. ftp://ftp.cordis.lu/pub/nanotechnology/docs/nano_action_plan2005_fr.pdf
- Compano R, Hullman A, 2002. Forecasting the development of nanotechnology with the help of science and technology indicators. *Nanotechnology* 13 (3): 243-247.
- Conseil de la science et de la technologie, 2001. *Les nanotechnologies, la maîtrise de l'infiniment petit*. Sainte-Foy, Québec, Conseil de la science et de la technologie, 79 p. Page d'accueil visionnée le 16/03/2004. <http://www.cst.gouv.qc.ca/ftp/nanotechnologies.pdf>.
- Couvreur P, Kante B, Grislain L, Roland M, Speiser P, 1982. Toxicity of polyalkylcyanoacrylate nanoparticles II: doxorubicin-loaded nanoparticles. *J Pharm Sci* 71 (7): 790-792.
- Cui D, Tian F, Ozkan CS, Wang M, Gao H, 2005. Effect of single wall carbon nanotubes on human HEK293 cells. *Toxicology Letters* 155: 73-85.
- Daigle CC, Chalupa DC, Gibb FR, Morrow PE, Oberdörster G, Utell MJ, 2003. Ultrafine particle deposition in humans during rest and exercise. *Inhal Toxicol* 15 : 539-552.
- Danish Institute of Fundamental Metrology, 2002. Position paper on the need for measurement and testing in nanotechnology. Lyngby, Danemark, DFM, 16 p. Page d'accueil visionnée le 15/03/2004. ftp://ftp.cordis.lu/pub/nanotechnology/docs/nano_measurement-testing_022002_en.pdf.
- De Castro C, Mitchell BS, 2002. In: *Nanoparticles from Mechanical Attrition*; Baraton, M. I., Ed.; Advances in Nanophase Materials and Nanotechnology; American Scientific Publishers: Los Angeles, CA, 2002; p. 1.
- Department of Energy, 1998. *DOE standard DOE HEPA filter test program*. Washington, D.C. Department of Energy, 8 p. Page d'accueil visionnée le 7/06/2005 <http://www.eh.doe.gov/techstds/standard/std3022/std3022.pdf>

- Department of Trade and Industry, 2002. *New dimensions for manufacturing: UK strategy for Nanotechnology. Report of the UK Advisory Group on Nanotechnology Applications*. Great-Britain. Department of Trade and Industry, 74 p. Page d'accueil visionnée le 7/06/2005. <http://www.dti.uk/innovation/nanotechnologyreport.pdf>.
- Derfus AM, Chan WCW, Bhatia SN, 2004. Probing the cytotoxicity of semiconductor quantum dots. *Nanoletters* 4 (1).
- Développement économique et régional et recherche Québec, 2005. Gouvernement du Québec, Ministère du développement économique et régional et Recherche Page d'accueil visionnée le 5/05/05. http://www.mdeie.gouv.qc.ca/page/web/portail/scienceTechnologie/nav/technologies_strategiques/42648/61963/61972/61978.html?iddoc=61978.
- Dion C, Perrault G, 2003. Nettoyage et décontamination des lieux de travail où il y a présence de Béryllium - Synthèse des bonnes pratiques. Guide technique R-334, IRSSST, 28 pages.
- Donaldson K, Beswick PH, Gilmour PS, 1996. Free radical activity associated with the surface of particles: A unifying factor in determining biological activity. *Toxicol Lett* 88: 293-298.
- Donaldson K, 2005. The toxicology of airborne nanoparticules p 30-34. Compte-rendu du First International Symposium on Occupational Health Implications of Nanomaterials, 12 au 14 octobre 2004, Buxton, Grande-Bretagne, édité par le Health and Safety Executive Grande-Bretagne et le National Institute for Occupational Safety and Health, États-Unis, juillet 2005 et disponible sur http://www.hsl.gov.uk/capabilities/nanosymrep_final.pdf.
- Dorman DC, Brenneman KA, McElveen AM, Lynch SE, Roberts KC, Wong BA, 2002. Olfactory transport: a direct route of delivery of inhaled manganese phosphate to the rat brain. *J Toxicol Environ Health* 65 : 1493-1511.
- Dreher KL, 2003. Nanotechnology implications in health and the environment. In: National science and technology council. Committee on technology. Subcommittee on nanoscale science engineering and technology. *Nanotechnology grand challenge in the environment*, p. 40-44. Arlington, Virginia, National Science and Technology Council. Page d'accueil visionnée le 8/06/2005 http://134.67.99.14/ncer/nano/publications/nanotechnology_4-20-04.pdf.
- Dresselhaus MS, Dresselhaus G, Avouris PH, 2001. Carbon nanotubes, synthesis, structure, properties and applications. New York, N.Y. Springer-Verlag , 447 p.
- Driscoll KE, 1996. Role of inflammation in the development of rat lung tumors in response to chronic particle exposure. *Inhal Toxicol* 8 (Suppl): 139-153.
- Dubertret B, Skourides P, Norris DJ, Noireaux V, Brivanlou AH, Libchaber A. 2002. In vivo imaging of quantum dots encapsulated in phospholipid micelles. *Science* 298 (5599): 1759-62.
- Durrenberger F, Hock J, Hohener K, 2004. *Overview of completed and ongoing activities in the field: safety and risks of nanotechnology*. Arbon, Suisse, Tamas Ag. 60 p. Page d'accueil visionnée le 7/06/2004 [http://www.temas.ch/nano/nano_homepage.nsf/vwRes/Safety/\\$FILE/NANOSafety_Version2_2.pdf](http://www.temas.ch/nano/nano_homepage.nsf/vwRes/Safety/$FILE/NANOSafety_Version2_2.pdf).
- Ebbesen TW, Ajayan PM, 1992. Large-scale synthesis of carbon nanotubes. *Nature* 358: 220-222.
- Elder ACP, Gelein R, Finkelstein JN, Cox C, Oberdorster G, 2000. Pulmonary inflammatory response to inhaled ultrafine particles is modified by age, ozone exposure, and bacterial toxin. *Inhalation Toxicology* 12 (Suppl. 4) : 227-246.
- Elder ACP, Gelein R, Azadniv M, Frampton M, Finkelstein J, Oberdorster G, 2002. Systemic interactions between inhaled ultrafine particles and endotoxin. *Ann Occup Hyg* 46 (Suppl 1) : 231-234.
- Elder ACP, Gelein R, Azadniv M, Frampton M, Finkelstein J, Oberdorster G, 2004. Systemic effects of inhaled ultrafine particles in two compromised, aged rat strains. *Inhal Toxicol* 16 : 461-471.
- Environmental Protection Agency, 2003. *EPA nanotechnology and the environment applications and implications STAR Progress Review Workshop proceedings*. Washington, D.C., EPA, 83p. Page d'accueil visionnée le 17/03/2005. http://www.ottawapolicyresearch.ca/EPA_Workshop.pdf.
- EPAQS, 2001. Airborne Particles. Expert Panel on Air Quality Standards. The Stationery Office Limited, UK. ISBN 0 11 753599 0.
- ETC Group, 2003. *No small matter II: the case for a global moratorium, size matters!* Winnipeg, Man. ETC Group, 14 p. Page d'accueil visionnée le 15/03/2004 http://www.etcgroup.org/documents/Occ.Paper_Nanosafety.pdf

- Faux SP, Tran CL, Miller BG, Jones AD, Monteiller C, Donaldson K, 2003. In vitro determinants of particulate toxicity: the dose-metric for poorly soluble dusts, produit par Institute of Occupational Medicine, publié par Health and Safety executive, 25 p. Page d'accueil visionnée le 7/06/2005
<http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr154.pdf>
- Feigenbaum D, Nsamirisi A, Sinclair-Desgagné B, 2004. *Les Nanotechnologies: leurs bénéfiques et leurs risques potentiels*. Montréal, CIRANO, 45 p. Page d'accueil visionnée le 13/10/2004
<http://www.cirano.qc.ca/pdf/publication/2004s-44.pdf>
- Ferin J., Oberdörster G., Penney DP, 1992. Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am J Resp Cell Mol Biol* 6: 535-542.
- Fernandez-Urrusumo R, Fattal E, Feger J, Couvreur P, Therond P. 1997. Evaluation of hepatic antioxydant systems after intravenous administration of polymeric nanoparticles. *Biomaterials* 18: 511-517.
- Friedlander SK, Pui DYH, 2003. *National Science Foundation Workshop Report on "Emerging Issues in Nanoparticle Aerosol Science and Technology (NAST)"*. Los Angeles, Univ. of Calif., 125 p.
http://dalton.chemeng.hosted.ats.ucla.edu/nanoaerosol_workshop/report.pdf
- Fukui H, Koike T, Saheki A, Sonoke S, Tomii Y, Seki J, 2003. Evaluation of the efficacy and toxicity of amphotericin B incorporated in lipid nano-sphere (LNS). *Int J Pharm* 263: 51-60.
- Gaggeler HW, Baltensperger U, Emmenegger M, Jost DT, Schmidt OH, Haller P, Hoffman M, 1989. The Epiphaniometer, a new device for continuous aerosol monitoring. *J Aerosol Sci* 20: 557-564.
- Gallagher J, Sams R, Inmon J, Gelein R, Elder A, Oberdörster G, Prahalad AK, 2003. Formation of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in rat lung DNA following subchronic inhalation of carbon black. *Toxicol Appl Pharmacol* 190: 224-231.
- Gao PX, Wang ZL, 2005. High-Yield Synthesis of Single-Crystal Nanosprings of ZnO. *Small* 1 : 1-4 .
- Gardiner K, Trethowan NW, Harrington JM, Calvert IA, Glass DC, 1992. Occupational exposure to carbon black in its manufacture. *Ann Occup Hyg* 36: 477-496.
- Gatti AM, Rivasi F, 2002. Biocompatibility of micro and nanoparticles. Part I: in liver and kidney. *Biomaterials* 23 (11): 2381-7.
- Gérin M, Bégin D, 2004. Substitution. Dans *Manuel d'hygiène du travail. Du diagnostic à la maîtrise des facteurs de risque*, Édité par Modulo-Griffon, Montréal, p 553-566.
- Gibaud S, Demoy M, Andreux JP, Weingarten C, Gouritin B, Couvreur P, 1996. Cells involved in the capture of nanoparticles in hematopoietic organs. *J Pharm Sci* 85 (9): 944-950.
- Gilmour PS, Ziesenis A, Morrison ER, Vickers MA, Drost EM, Ford I, Karg E, Mossa C, Schroepel A, Ferron GA, Heyder J, Greaves M, MacNee W, Donaldson K, 2004. Pulmonary and systemic effects of short-term inhalation exposure to ultrafine carbon black particles. *Toxicol Appl Pharmacol* 195: 35-44.
- Goddard WA *et al.* 2003. *Handbook of Nanoscience, Engineering and Technology*. Boca Raton, Fla., CRC Press.
- Green TR, Fisher J, Stone MH, Wroblewski BM, Ingham E, 1998. Polyethylene particles of a 'critical size' are necessary for the induction of cytokins by macrophages in vitro. *Biomaterials* 19: 2297-2302.
- Green M, Howman E, 2005. Semiconductor quantum dots and free radical induced DNA nicking. *Chem Commun (Camb)* 1: 121-3.
- Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM, 2004. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Phys Med Biol* 49 (18): N309-15.
- Hameed Hyder MA, 2003. *Nanotechnology and environment: potential applications and environmental implications of nanotechnology*. Master's Thesis, Technische Universität Hamburg-Harburg, Allemagne. Page d'accueil visionnée le 5/05/2005
<http://www.nanoforum.de/dateien/temp/HyderFinalV-NT Thesis.pdf?03052005151941>
- Health and Safety Executive, 2004a. *A review of the toxicity of particles that are intentionally produced for use in nanotechnology applications, seen from an occupational health perspective*. [Sudbury, Suffolk, Great Britain] HSE, 40 p. Page d'accueil visionnée le 7/06/2005.
<http://www.hse.gov.uk/aboutus/hsc/iacs/acts/watch/130105/p2annex1.pdf>.

- Health and Safety Executive, 2004b. *Health effects of particles produced for nanotechnologies*. HSE Hazard assessment document EH75/6. Sudbury, Suffolk, G.-B. HSE, 37 p. Page d'accueil visionnée le 7/01/2005. <http://www.hse.gov.uk/horizons/nanotech/healtheffects.pdf>.
- Health and Safety Executive, 2004c. *Nanotechnology, HSE information note no. HSINI1*. Sudbury, Suffolk, G.-B. HSE, 2004, 4 p. Page d'accueil visionnée le 3/03/05. <http://www.hse.gov.uk/pubns/hsin1.pdf>.
- Heinrich U, Fuhst R, Rittinghausen S, Creutzenberg O, Bellmann B, Koch W, Levsen K, 1995. Chronic inhalation exposure of wistar rats and two different strains of mice to diesel engine exhaust, carbon black and titanium dioxide. *Inhal Tox*.7: 533-556.
- Hett A, 2004a. *Nanotechnology: small matter, many unknowns*. Zurich, Suisse, Swiss Re, Page d'accueil visionnée le 3/06/2004. [http://www.swissre.com/INTERNET/pwsfilpr.nsf/vwFilebyIDKEYLu/ULUR-68AKZF/\\$FILE/Pub104_Nano_en.pdf](http://www.swissre.com/INTERNET/pwsfilpr.nsf/vwFilebyIDKEYLu/ULUR-68AKZF/$FILE/Pub104_Nano_en.pdf).
- Hett A, 2004b. *Swiss Re on risk : nanotechnology*. Armonk, N.Y. Corporate Communications. Page d'accueil visionnée le 28/06/2004. http://www.swissre.com/INTERNET/pwsfilpr.nsf/vwFilebyIDKEYLu/FSTN-5Z4MTD/%24FILE/Nanotechnology_US_brochure.pdf.
- Hillyer JF, Albrecht RM, 2001. Gastrointestinal persorption and tissue distribution of differently sized colloidal gold nanoparticles. *J Pharm Sci* 90 (12) 1927-36.
- Hinds WC, 1982. *Aerosol technology, properties, behaviour, and measurement of airborne particles*. Toronto, John Wiley & Sons, 424 p.
- Hoet PHM, Brüske-Hohlfeld I, Salata OV, 2004a. *Nanoparticles - known and unknown health risks*. *J Nanobiotechnology* 2: 12-26. Page d'accueil visionnée le 6/06/2005. <http://www.jnanobiotechnology.com/content/pdf/1477-3155-2-12.pdf>
- Hoet PHM, Nemmar A, Nemery B, 2004b. Health Impact of nanomaterials? *Nature Biotechnology* 22 (1) : 19.
- Hohr D, Steinfartz Y, Schins RP, Knaapen AM, Martra G, Fubini B, Borm PJ, 2002. The surface area rather than the surface coating determines the acute inflammatory response after instillation of fine and ultrafine TiO₂ in the rat. *Int J Hyg Environ Health* 205 (3): 239-44.
- Holister, P, 2002. *Nanotech: the tiny revolution*. [S.l.] Cientifica, 2002, 31 p. Page d'accueil visionnée le 8/06/2005 http://www.cientifica.info/html/docs/NOR_White_Paper.pdf.
- Holister P, Roman V, Harper T, 2003a. *Bottom-up production techniques. Technology White Papers # 15*. [S.l.] Cientifica, 2003, 9 p. Page d'accueil visionnée le 26/04/2004. http://www.clubofamsterdam.com/contentarticles/01_Nanotechnology/Bottom-up_techniques.pdf
- Holister P, Roman V, Harper T, 2003b. *Fullerenes. Technology White Papers #7*. [S.l.] Cientifica, 2003, 12 p. Page d'accueil visionnée le 26/04/2004. http://www.cientifica.com/html/Whitepapers/wpfiles/fullerenes_WP.pdf
- Holmberg, K, 2002. *Handbook of applied surface and colloid chemistry*. New-York, John Wiley & Sons.
- Honda S, Toudou T, Nishikawa T, Awaji H, Miyamoto K, Kudo A, Ohno K., 2003. Estimation of thermal shock strength for porous silicon carbide. PacRIM V, (sous presse en japonais).
- Huczko A, Lange H, 2001. Carbon nanotubes: experimental evidence for a null risk of skin irritation and allergy. *Fullerene Science and technology* 9 (2): 247-250.
- IARC, 1996. *Printing Processes and Printing Inks, Carbon Black and Some Nitro Compounds (Vol. 65)* (Les procédés d'impression et les encres d'imprimerie, le noir de carbone et quelques composés nitrés aromatiques), International Agency for Research on Cancer (Centre international de recherche sur le cancer), 578 p.
- Ibald-Mulli A, Wichmann HE, Kreyling W, Peters A, 2002. Epidemiological evidence on health effects of ultrafine particles. *J. Aero Med* 15: 189-201.
- Iijima, S, 1991. Helical microtubules of graphite carbon. *Nature* 354: 56-58.
- Institute of Nanotechnology. *Nanotechnology in the UK (Site Internet)* http://www.nanospace.org/new_page_53.htm.
- ISO, 2004. *Occupational ultrafine aerosol exposure characterization and assessment. Draft technical report number 6. ISO/TC146/SC2?WG1 Particle size selective sampling and analysis* (workplace air quality).

Iwate, N. *et al*, 1998. Effects of C₆₀, a fullerene, on the activities of glutathione s-transferase and glutathione-related enzymes in rodent and human livers. *Fullerene Science and Technology* 6 (2) : 213-226.

Jacobson MZ, Seinfeld JH, 2004. Evolution of nanoparticle size and mixing state near the point of emission. *Atmospheric Environment* 38 : 1839-1850. Page d'accueil visionnée le 7/06/2005. <http://www.stanford.edu/group/efmh/jacobson/HiResAer.pdf>.

Jaques PA, Kim CS, 2000. Measurement of total lung deposition of inhaled ultrafine particles in healthy men and women. *Inhal Toxicol* 12: 715-731.

Ji PS, Khan AA, Harrison RM, 1999. Measurements of ultrafine particle concentration and size distribution in the urban atmosphere. *The science of total Environment* 235: 51-64.

Jia, G, Wang H, Yan L, Wang X, Pei R, Tan T, Zhao Y, Guo X, 2005. Cytotoxicity of carbon nanomaterials : single-wall nanotube, multi-wall nanotube, and fullerene. *Environmental Science & Technology* 39 (5) : 1378-1383

Kamat JP, Devasagayam TP, Priyadarsini KI, Mohan H, Mittal JP, 1998. Oxydative damage induced by the fullerene C₆₀ on photosensitization in rat liver microsomes. *Chem Biol Interact* 114: 145-159.

Kante B, Couvreur P, Dubois-Krack G, De Meester C, Guiot P, Roland M, Mercier M, Speiser P, 1982. Toxicity of polyalkylcyanoacrylate nanoparticles I: free nanoparticles. *J Pharm Sci* 71 (7): 786-790.

Katz LC, Burkhalter A, Dreyer WJ, 1984. Fluorescent latex microspheres as a retrograde neuronal marker for in vivo and in vitro studies of visual cortex. *Nature* 310: 498-500.

Kim CS, Jaques PA, 2000. *Phil Trans Roy Soc London A* 358: 2693-2705.

Kirchner C, Liedl T, Kudera S, Pellegrino T, Munoz Javier A, Gaub HE, Stolzle S, Fertig N, Parak WJ, 2005. Cytotoxicity of colloidal CdSe and CdSe/ZnS nanoparticles. *Nano Lett* 5 (2): 331-8.

Kohler M, Fritzsche W, 2004. *Nanotechnology, An Introduction to nanostructuring techniques*. Weinheim, Germany, Wiley-VCH, 272 p.

Kreuter J, 2001. Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews* 47: 65-81.

Kreyling WG, Scheuch G, 2000. Chapter 7: Clearance of Particles deposited in the lungs. In: Particle lungs interactions (Gehr P, Heyder J, Eds), NewYork – Basel: Marcel Dekker Inc, 323-376.

Kreyling WG, Semmler M, Erbe F, Mayer P, Takenaka S, Schulz H, Oberdörster G, Ziesenis A, 2002. Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *J Toxicol Environ Health* 65 (20): 1513-30.

Kroto HW, Heath JR, O'Brian SC, 1985. C₆₀: Buckminsterfullerene. *Nature* 318: 162-163.

Kruis FE, Fissan H, Peled A, 1998. Synthesis of nanoparticles in the gas phase for electronic, optical and magnetic applications, a review. *J Aerosol Sci* 29 (5): 511-535.

Lademann J, Weigmann H, Rickmeyer C, Barthelmes H, Schaefer H, Mueller G, Sterry W, 1999. Penetration of titanium dioxide microparticles in a sunscreen formulation into the horny layer and the follicular orifice. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 12 (5): 247-56.

Lam CW, James JT, McCluskey R, Hunter RL, 2003. Pulmonary toxicity of single-wall nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicological Sciences* 26: 1-21.

Lam PK, Chan ES, Ho WS, Liew CT, 2004. In vitro cytotoxicity testing of a nanocrystalline silver dressing (Acticoat) on cultured keratinocytes. *Br J Biomed Sci* 61 (3): 125-7.

Lamy P, 2005. Nanomatériaux: Risques pour la santé et l'environnement. Centre de recherche sur la matière divisée, Orléans, France, 29 p.

Lebeau D, 2001. *Aperçu de la recherche sur les nanotechnologies*. Sainte-Foy, Conseil de la science et de la technologie, 55 p.

Lee KP, Trochimowicz HJ, Reinhardt CF, 1985. Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO₂) by inhalation for two years. *Toxicol Appl Pharmacol* 79: 179-192.

Lee K, Mukund R, 2001. *Filter collection : Aerosol measurement and principles, techniques and applications*. New York, John Wiley & Sons, p. 197-228.

- Levelt WJM, 2004. How big can small actually be? Some remarks on research at the nanometer scale and the potential consequences of Nanotechnology. Study Group on the consequences of Nanotechnology. Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences. 41 p.
- Li XY, Gilmour P, Donaldson K, MacNee W, 1996. Free radical activity and proinflammatory effects of particulate air pollution (PM10) *in vivo* and *in vitro*. *Thorax*.51 : 1216-1222.
- Lockman PR, Mumper RJ, Khan MA, Allen DD, 2002. Nanoparticle technology for drug delivery across the blood-brain barrier. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 28 (1) : 1-13.
- Lockman PR, Koziara J, Paulson J, Roder KE, Abbruscato TJ, Mumper RJ, Allen DD, 2003. In vivo and in vitro assessment of baseline blood-brain barrier parameters in the presence of novel nanoparticles. *Pharmaceutical Research* 20 (5) : 705-713.
- Lorrain JL, Raoul D, 2004. *Nanosciences et progrès médical*. Paris, Le Sénat, 2004. Page d'accueil visionnée le 18/01/2005 <http://www.senat.fr/rap/r03-293/r03-2930.html>.
- Lucarelli M, Gatti AM, Savarino G, Quattroni P, Martinelli L, Monari E, Boraschi D, Woolley DE, Tetlow LC, 2004. Innate defense functions of macrophages can be biased by nano-sized ceramic and metallic particles. Mast cell activation and its relation to proinflammatory cytokine production in the rheumatoid lesion. *Eur Cytokine Netw*; 15(4) : 339-46.
- MacNee W, XY Li, Gilmour P, Donaldson K, 2000. Systemic effect of particulate air pollution. *Inhal. Toxicol.* 12 (Suppl 3) : 233-244.
- Maitz MF, Pham MT, Wieser E, Tsyganov I, 2003. Blood compatibility of titanium oxides with various crystal structure and element doping. *J Biomater Appl* 17 (4) : 303-19.
- Malsch I, Gleiche M, Hoffschulz H, Locatelli S, Nicollet C, Guibert JC, Bøgedal M, Morrison M, Oud M, 2004. *Benefits, risks, ethical, legal and social aspects of nanotechnology*. [S.l.], Nanoforum, 2004. 162 p. (Nanoforum General Reports on Nanotechnology in Europe 4) Page d'accueil visionnée le 3/08/2004. <http://www.nanoforum.de/dateien/temp/ELSIcomplete.pdf?22072004155706>
- Mark D, 2005a, Control of nanoparticles, Publié dans le compte-rendu du First International Symposium on Occupational Health Implications of Nanomaterials, 12 au 14 octobre 2004, Buxton, Grande-Bretagne, édité par le Health and Safety Executive Grande-Bretagne et le National Institute for Occupational Safety and Health, États-Unis, juillet 2005, pages 78-83 et disponible sur http://www.hsl.gov.uk/capabilities/nanosymrep_final.pdf
- Mark D, 2005b, Nanomaterials a risk to health at work? Compte-rendu du First International Symposium on Occupational Health Implications of Nanomaterials, 12 au 14 octobre 2004, Buxton, Grande-Bretagne, édité par le Health and Safety Executive Grande-Bretagne et le National Institute for Occupational Safety and Health, États-Unis, juillet 2005, p 150-156 p. et disponible sur http://www.hsl.gov.uk/capabilities/nanosymrep_final.pdf
- Maynard AD, Zimmer AT, 2003. Development and validation of a simple numerical model for estimating workplace aerosol size distribution evolution through coagulation, settling, and diffusion. *Aerosol Science and Technology* 37 : 804-817.
- Maynard AD, Baron PA, Foley M, Shvedova AA, Kisin ER, Castranova V, 2004. Exposure to carbon nanotubes material: aerosol release during the handling of unrefined single walled carbon nanotube material. *J Toxicol Environ Health* 67 (1) : 87-107.
- Maynard, 2005. Nano is now. *The Synergist*, June-July 2005 : 8-12.
- McMurray PH, 2000a. A review of atmospheric aerosol measurements. *Atmospheric Environment* 34 : 1959-1999.
- McMurray PH, 2000b. The history of condensation nucleus counters. *Aerosol Science and Technology* 33 : 296-322.
- Ménard L, 2004. Principes généraux de maîtrise. Dans *Manuel d'hygiène du travail. Du diagnostic à la maîtrise des facteurs de risque*, Édité par Modulo-Griffon, Montréal, p 541-551.
- Mende S, Stenger F, Peukert W, Schwedes J, 2003. Mechanical production and stabilization of submicron particles in stirred media mills. *Powder Technology* 132 : 64-73.
- Merisko-Liversidge E, Liversidge GG, Cooper ER, 2003. Nanosizing: a formulation approach for poorly water-soluble compound. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 18 (2) : 113-120.

Ministère de la justice, Canada, 2005. Modifications apportées par le projet de loi c-45 aux dispositions du code criminel sur la responsabilité pénale des organisations. Ministère de la justice, Canada, Site internet <http://canada.justice.gc.ca/fr/dept/pub/c45/>.

Monteiro-Riviere NA, Nemanich RJ, Inman AO, Wang YY, Riviere JE, 2005. Multi-walled carbon nanotube interactions with human epidermal keratinocytes. *Toxicology Letters* 155 : 377-384.

Morrison M, Bøgedal M, Gleiche M, Guibert JC, Hoffschulz H, Locatelli S, Malsch I, Nicollet C, Wagner V, 2003 Nanotechnology and its Implications for the Health of the EU Citizen. Publié par Nanoforum, décembre 2003, 200 p. site internet [http://www.nanoforum.org/dateien/temp/Nanotechnology and its Implication for the Health of the EU Citizen \(18.12.03\).pdf?01032005154431](http://www.nanoforum.org/dateien/temp/Nanotechnology%20and%20its%20Implication%20for%20the%20Health%20of%20the%20EU%20Citizen%20(18.12.03).pdf?01032005154431)

Moussa F, Pressac M, Genin E, Roux S, Trivin S, Rassat A, Ceolin R, Szwarc H, 1997. Quantitative analysis of C₆₀ fullerene in blood and tissues by high-performance liquid chromatography with photodiode-array and mass spectrometric detection. *J Chromatogr Biomed Sci Appl* 696 (1) : 153-9.

Müller-Quernheim J, 2003. Chronic beryllium disease. Orphanet Encyclopedia. September 2003. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-CBD.pdf>

Murr LE, Esquivel EV, Bang JJ, 2004. Characterization of nanostructure phenomena in airborne particulate aggregates and their potential for respiratory health effects. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 15 : 237-247.

Nakaso K, Shimada M, Okuyama K, Deppert K, 2002. Evaluation of the change in the morphology of gold nanoparticles during sintering. *Journal of Aerosol Science*; 33:1061-1074.

National Nanotechnology Initiative, 2004. *Nanoscience research for energy needs, report of the National Nanotechnology Initiative Grand Challenge Workshop* Arlington, Virginia, National Science and Technology Council, 69 p. Page d'accueil visionnée le 8/06/2005. http://www.sc.doe.gov/Sub/Newsroom/News_Releases/DOESC/2004/NREN_rpt.pdf

National Research Council, 2002. *Small wonders, Endless frontiers. A Review of the National Nanotechnology Initiative*. Washington, National Academy Press, 58 p. Page d'accueil visionnée le 7/06/2005. http://www.nano.gov/html/res/small_wonders_pdf/smallwonder.pdf.

National Science and Technology Council, 2003. *Nanotechnology Grand Challenge in the environment: Research planning Workshop Report Vision for Nanotechnology R&D in the Next Decade*. Arlington, Virginia National Science and Technology, 60 p. Page d'accueil visionnée le 7/-6/2005. <http://es.epa.gov/ncer/publications/nano/nanotechnology4-20-04.pdf>.

Nelson MA, Domann FE, Bowden GT, Hooser SB, Fernando Q, Carter DE, 1993. Effects of acute and subchronic exposure of topically applied fullerene extracts on the mouse skin. *Toxicol Ind Health* 9 (4) : 623-630.

Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M, Hoylaerts MF, Vanbilloen H, Mortelmans L, Nemery B, 2002a. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation* 105 (4) : 411-414.

Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PHM, Dinsdale D, Smith T, Xu H *et al.*, 2002b. Ultrafine particles affect experimental thrombosis in an in vivo hamster model. *Am J Respir Crit Care Med* 166 : 998-1004.

Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PHM, Vermeylen J, Nemery B, 2003. Size effect of intratracheally instilled particles on pulmonary inflammation and vascular thrombosis. *Toxicol Appl Pharm* 186 : 38-45.

Nikula KJ, Avila KJ, Griffith WC, Mauderly JL, 1997. Lung tissue responses and sites of particle retention differ between rats and Cynomolgus monkeys exposed chronically to diesel exhaust and coal dust. *Fund Appl Toxicol* 37: 37-53.

NIOSH, 2003. Beryllium Research Highlights. Issue 1. National Institute for Occupational Safety and Health, Morgantown, WV.

NIOSH 2005. NIOSH Current Intelligence Bulletin : Evaluation of Health Hazard and Recommendations for Occupational Exposure to Titanium Dioxide, NIOSH draft, 22 novembre.

Oberdörster G, Ferin J, Finkelstein G, Wade P, Corson N, 1990. Increased pulmonary toxicity of ultrafine particles? II. Lung lavage studies. *J Aerosol Sci* 21 : 384-391.

- Oberdörster G, Gelein R, Ferin J, Weiss B, 1995. Association of particle air pollution and acute mortality: Involvement of ultrafine particles? *Inhal Toxicol* 7 : 111-124.
- Oberdörster G, Ferin J, Gelein R, Soderholm SC, Finkelstein G, 1992. Role of the alveolar macrophage in lung injury: studies with ultrafine particles. *Env Health Persp* 97 : 193-199.
- Oberdörster G, Ferin J, Lehnert BE, 1994. Correlation between particle size, in vivo particle persistence, and lung injury. *Environ Health Perspect*; 102 (Suppl 5) : 173-9. Page d'accueil visionnée le 8/06/2005. <http://ehp.niehs.nih.gov/members/1994/Suppl-5/obe-full.html> - 1.
- Oberdörster G, Gelein R, Ferin J, Weiss B, 1995. Association of particle air pollution and acute mortality: Involvement of ultrafine particles? *Inhal Toxicol* 7 : 111-124.
- Oberdörster G, Finkelstein JN, Johnston C, Gelein R, Cox C, Baggs R *et al.*, 2000. HEI Research Report : Acute pulmonary effects of ultrafine particles in rats and mice. HEI Research Report No. 96, August, 2000, Health Effects Institute.
- Oberdörster G, 2001. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *Int Arch Occup Environ Health* 74 : 1-8.
- Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Lunts A, Kreyling W, Cox C, 2002. Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Environ Health* 65 (20) : 1531- 43.
- Oberdörster G, 2004. Manufactured nanomaterials (Fullerenes, C₆₀) induced oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass. *Environmental health perspectives* 112 (10) : 1058-1062. Page d'accueil visionnée le 3/02/2005. <http://ehp.niehs.nih.gov/members/2004/7021/7021.pdf>.
- Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, Cox C. 2004. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol* 16 (6-7) : 437-45.
- Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J, 2005a. Nanotechnology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles, *Environ Health Perspec* 113 (7) : 823-839.
- Oberdörster G, 2005b. Inhaled Nano-sized Particles: Potential effects and Mechanisms. Compte-rendu du First International Symposium on Occupational Health Implications of Nanomaterials, 12 au 14 octobre 2004, Buxton, Grande-Bretagne, p 35-46. Édité par le Health and Safety Executive Grande-Bretagne et le National Institute for Occupational Safety and Health, États-Unis, juillet 2005 et disponible sur http://www.hsl.gov.uk/capabilities/nanosymrep_final.pdf.
- Orive G, Gascon AR, Hernandez RM, Dominguez-Gil A, Pedraz JL, 2004. Techniques: new approaches to the delivery of biopharmaceuticals. Review. *Trends Pharmacol Sci* 25 (7) : 382-387.
- Ostiguy C, Malo S, Asselin P, 2003. Synthèse des connaissances scientifiques sur les risques d'atteinte à la santé suite à une exposition professionnelle au manganèse, rapport IRSST # R-339, Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail, Montréal, 57 p.
- Ostiguy C, Asselin P, Malo S, Nadeau D, DeWals P, 2005. Management of Occupational Manganism : Concensus of an Experts' Panel, rapport IRSST #R-417, Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité du travail, Montréal, 57 p.
- Ostiguy C, Lapointe G, Ménard L, Cloutier Y, Trottier M, Boutin M, Antoun M, Normand C, 2006. Les effets à la santé reliés aux nanoparticules. Rapport IRSST sous presse, janvier 2006, Montréal.
- Paciotti GF, Myer L, Weinreich D, Goia D, Pavel N, McLaughlin RE, Tamarkin L, 2004. Colloidal gold: a novel nanoparticle vector for tumor directed drug delivery. *Drug Deliv* 11 (3) : 169-83.
- Pantarotto D, Briand JP, Prato M, Bianco A, 2004. Translocation of bioactive peptides across cell membranes by carbon nanotubes. *Chemical communications* 10 (1) : 16-17.
- Patty's, 1993. Industrial Hygiene and Toxicology, Édité par Wiley Interscience. 10 volumes.
- Pautrat JL, 2003. *Demain le nanomonde, Voyage au cœur du minuscule*. Paris, Fayard, 250 p.
- Pekkanen J, Peters A, Hoek G, Tiittanen P, Brunekreff B, de Hartog J, *et al.* 2002. Particulate air pollution and risk of ST-segment depression during repeated submaximal exercise tests among subjects with coronary heart disease. The exposure and risk assessment for fine and ultrafine particles in ambient air (ULTRA) study. *Circulation* 106 : 933-938.
- Penttinen P, Timonen KL, Tiittanen P, Mirme A, Ruuskanen J, Pekkanene J, 2001. Ultrafine particles in urban air and respiratory health among adult asthmatics. *Eur Resp J* 17 (3) : 428-435.

- Peters A, Wichmann HE, Tuch T, Heinrich J, Heyder J, 1997. Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles. *Am Resp Crit Care Med* 155 : 1376-1383.
- Peters K, Unger RE, Kirkpatrick CJ, Gatti AM, Monari E, 2004. Effects of nano-scaled particles on endothelial cell function in vitro: studies on viability, proliferation and inflammation. *J Mater Sci Mater Med* 15 (4) : 321-325.
- Pietropaoli AP, Frampton MW, Hyde RW *et al*, 2005. *Inhalation Toxicol*, in press.
- Poole CP, Owens FJ, 2003. *Introduction to nanotechnology*. Hoboken, N.J. John Wiley & Sons, 388 p.
- Pritchard DK, 2004. *Literature review, explosion hazards associated with nanopowders*. Harpur Hill, Buxton, G.-B. Health & Safety Laboratory, 17 p. Page d'accueil visionnée le 9/11/2004. http://www.hse.gov.uk/research/hsl_pdf/2004/hsl04-12.pdf
- Rao CNR, 2004. New developments of nanomaterials. *Journal of Materials Chemistry* 14 (4) : E4.
- Rao CNR, Müller A, Cheetham AK, 2004. *The Chemistry of Nanomaterials. Synthesis, Properties and Applications*. Weinheim, Wiley, 761 p.
- Ratner, M. Ratner, D, 2003. *Nanotechnologies La révolution de demain*, Paris, France, Campus Press, 191 p.
- Règlement sur la santé et la sécurité du travail [S-2.1, r.19.01]*. Québec : Éditeur officiel. (2001). Disponible sur <http://www.csst.qc.ca/portail/fr/publications/RSST.htm> (site consulté le 23 juillet 2004).
- Renwick LC, Brown D, Clouter A, Donaldson K, 2004. Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types. *Occup Environ Med* 61 : 442-447. Page d'accueil visionnée le 8/06/2005. <http://oem.bmjournals.com/cgi/reprint/61/5/442>.
- Roberge B, Deadman E, Legris M, Ménard L, Baril M, 2004. Manuel d'hygiène du travail. Du diagnostic à la maîtrise des facteurs de risque, Édité par Modulo-Griffon, 738 p.
- Roco M, Bainbridge WS, 2001. *Societal implications of nanoscience and nanotechnology*, NSET workshop report. National Science Foundation, Arlington, Virg. NSET, 272 p. Page d'accueil visionnée le 8/06/2005. <http://www.wtec.org/loyola/nano/NSET.Societal.Implications/nanosi.pdf>
- Roco M, 2003. Broader societal issues of nanotechnology. *Journal of Nanoparticle Research* 5 : 181-189.
- Roco M, 2004. *Nanotechnology in US – Research and Education and Risk Governance*. Buxton, NSF, 42 p. Page d'accueil visionnée le 7/06/2004. http://www.nsf.gov/crssprgm/nano/reports/nni_04-1012_ehsi_roco@buxton.pdf
- Royal Academy of Engineering and Royal Society, 2004. Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties. London, G.-B. Royal Society, 116 p. Page d'accueil visionnée le 17/03/2005 <http://www.nanotec.org.uk/finalReport.htm>
- Royal Society, 2003. *Environmental applications and impacts of nanotechnology, 8 december 2003 summary of evidence presented to nanotechnology working group*. [S.l.] Royal Society, 5 p. Page d'accueil visionnée le 8/06/2005. <http://www.nanotec.org.uk/environmentForWeb.pdf>.
- Royal Society, 2004. *Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties, views of scientists and engineers*. London, G.-B. Royal Society. Page d'accueil visionnée le 3/03/05. <http://www.nanotec.org.uk/workshopOct03measure.htm>
- Royal Society. *The Royal Society and Royal Academy of Engineering Nanotechnology*. Page d'accueil visionnée le 2/04/05. <http://www.nanotec.org.uk/>.
- Sakuma S, Sudo R, Suzuki N, Kikuchi H, Akashi M, Ishida Y, Hayashi M, 2002. Behavior of mucoadhesive nanoparticles having hydrophilic polymeric chains in the intestine. *Journal of Controlled Release* 81 : 281-290.
- Salata OV, 2004. Applications of nanoparticles in biology and medicine. A review. *Journal of Nanobiotechnology* 2 (3) : p. 1-6. Page d'accueil visionnée le 8/02/2005. <http://www.jnanobiotechnology.com/content/pdf/1477-3155-2-3.pdf>
- Schiller CF, Gebhart J, Heyder J, Rudolf G, Stahlhofen W, 1988. Deposition of monodisperse insoluble aerosol particles in the 0.0005 to 0.2 µm size range within the human respiratory tract. *Ann Occup Hyg* 32 (suppl 1) : 41-49.
- Schneider T, Vermeulen R, Brouwer DH, Cherrie JW, Kromhout H, Fogh CL, 1999. Conceptual model for assessment of dermal exposure. *Occupational and Environmental Medicine* 56 : 765-773. Page d'accueil visionnée le 8/06/2005. <http://oem.bmjournals.com/cgi/reprint/56/11/765>

- Schnieder T, Cherrie JW, Vermeulen R, Kromhout H, 2000. Dermal exposure assessment. *Ann Occup Hyg* 44 (7) : 493-499.
- Schulz J, Hohenberg H, Pflucker F, Gartner E, Will T, Pfeiffer S, Wepf R, Wendel V, Gers-Barlag H, Wittern KP, 2002. Distribution of sunscreens on skin. *Adv Drug Deliv Rev* 54 (Suppl 1) : S157-63.
- Sera N, Tokiwa H, Miyata N, 1996. Mutagenicity of the fullerene C₆₀-generated singlet oxygen dependent formation of lipid peroxides. *Carcinogenesis* 17 (10) : 2163-9.
- Serpone N, Salinaro A, Emeline A, 2001. Deleterious Effects of Sunscreen Titanium Dioxide Nanoparticles on DNA. Efforts to Limit DNA Damage by Particle Surface Modification, *in Nanoparticles & Nanostructured Surfaces - Novel Reporters with Biological Applications*, (SPIE - C.J. Murphy, Ed.), 2 : 86-98.
- Shakesheff AJ, 2005. Problems and solutions of current manufacture of nanoparticles, *Compte-rendu du First International Symposium on Occupational Health Implications of Nanomaterials*, 12 au 14 octobre 2004, Buxton, Grande-Bretagne, édité par le Health and Safety Executive Grande-Bretagne et le National Institute for Occupational Safety and Health, États-Unis, juillet 2005, p. 94-102 et disponible sur http://www.hsl.gov.uk/capabilities/nanosymrep_final.pdf.
- Shi JP, Evans DE, Khan AA, Harrison RM, 2001. Sources and concentration of nanoparticles (<10nm diameter) in the urban atmosphere. *Atmospheric environment* 35 (7) : 1193-1202.
- Shvedova AA, Kisin ER, Murray AR, Gandelsman VZ, Maynard AD, Baron PA, Castranova V, 2003. Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 66 (A) : 1909-1926.
- Shvedova A, Kisin E, Murray A, Schwegler-Berry D, Gandelsman V, Baron P, Maynard A, Gunter M, Castranova V, 2004. Exposure of human bronchial cells to carbon nanotubes caused oxidative stress and cytotoxicity. *Proceedings of the Meeting of the SFRR Europe (June 26-29, 2003)*, Vol. ISBN 88-7587-002; CD ISBN 88-7587-003-9.
- Siegel RW, Hu E, Roco M, 1999. *Nanostructure science and technology. A worldwide study*. [S.l.] NSTC, 363 pages. Page d'accueil visionnée le 8/06/2005. <http://www.wtec.org/loyola/pdf/nano.pdf>.
- Singh C, Shaffer MSP, Windle AH, 2003. Production of controlled architectures of aligned carbon nanotubes by an injection chemical vapour deposition method. *Carbon* 41 : 359-368.
- Smith AM, Gao X, Nie S, 2004. Quantum-Dot Nanocrystals for In-vivo Molecular and Cellular Imaging. *Photochem Photobiol* 80 : 377-385.
- Swihart MT, 2003. Vapour-phase synthesis of nanoparticles *Current Opinion in Colloid and Interface Science*. 8 : 127-133.
- Tabata Y, Ikada Y, 1988. Effect of the size and surface charge of polymer microspheres on their phagocytosis by macrophages. *Biomaterials* 9 : 356-362.
- Taylor JM, 2002. *New dimensions for manufacturing, a UK strategy for nanotechnology, report of the UK Advisory Group on Nanotechnology Applications*. Great-Britain. Department of Trade and Industry, 76 p. Page d'accueil visionnée le 7/06/2005. <http://www.dti.gov.uk/innovation/nanotechnologyreport.pdf>
- Teague EC, 2004. *Responsible development of nanotechnology National Nanotechnology Initiative Meeting, April 2, 2004*. [S.l.] National Nanotechnology Initiative, 29 p. Page d'accueil visionnée le 6/06/2005. [http://www.nano.gov/html/res/Infocast 2004 PresentationB.pdf](http://www.nano.gov/html/res/Infocast%202004%20PresentationB.pdf).
- Tjälve H, Henriksson J, 1999. Uptake of metals in the brain via olfactory pathways. *NeuroToxicology* 20 (2-3) : 181-196.
- Tkachenko AG, Xie H, Liu Y, Coleman D, Ryan J, Glomm WR, Shipton MK, Franzen S, Feldheim DL, 2004. Cellular trajectories of peptide-modified gold particle complexes: comparison of nuclear localization signals and peptide transduction domains. *Bioconjug Chem* 15 (3) : 482-90. Page d'accueil visionnée le 8/06/2005. http://chemdept.chem.ncsu.edu/~franzen/papers/BIOCONJ_CHEM_15_482_2004.pdf
- Tomalia DA, 2004. Birth of a new macromolecular architecture: dendrimers as quantized building blocks for nanoscale synthetic organic chemistry, *Aldrichimica Acta* 37 (2) : 39-57. Page d'accueil visionnée le 8/06/2005. http://www.sigmaaldrich.com/img/assets/3760/Acta_37_2.pdf
- Torres-Lugo M, Garcia M, Record R, Peppas NA, 2002. Physicochemical behavior and cytotoxic effects of p(methacrylic acid-g-ethylene glycol) nanospheres for oral delivery of proteins. *J Control Release* 80 (1-3) : 197-205.

- Tran CL, Buchanan D, Cullen RT, Searl A, Jones AD, Donaldson K, 2000. Inhalation of poorly soluble particles II. Influence of particle surface area on inflammation and clearance. *Inhal Toxicol* 12 : 1113-1126.
- Tsuchiya T, Yamakoshi YN, Miyata N, 1996. Novel harmful effects of [60]fullerene on mouse embryos in vitro and in vivo. *FEBS Lett* 393 (1) : 139-45.
- Turcot J, Deshaies P, Létrouneau G, Ostiguy C, Bach Pham Q, 2003. L'exposition au plomb, guide de prévention. Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec, 62 p.
- Turcotte A, Beaudet M, Ménard L, 2004. Ventilation industrielle. Dans *Manuel d'hygiène du travail. Du diagnostic à la maîtrise des facteurs de risque*, Édité par Modulo-Griffon, Montréal, p 571-603.
- Vincent JH, 1995. *Aerosol science for industrial hygienists*. Oxford, G.B. Pergamon, 411 p.
- Wang H, Wang J, Deng X, Sun H, Shi Z, Gu Z, Liu Y, Zhaoc Y, 2004. Biodistribution of carbon single-wall carbon nanotubes in mice. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 4 (8) : 1019-1024.
- Warheit DB, 2004. Nanoparticles: health impacts ? *Materials today* 7 (2) : 32-35. Page d'accueil visionnée le 11/05/2004. http://www.materialstoday.com/pdfs_7_2/warheit.pdf.
- Warheit DB, Laurence BR, Reed KL, Roach DH, Reynolds GAM, Webb TR, 2004. Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. *Toxicol Sci* 77 : 117-125.
- Waters J, 2003. *Global Research & Development (R&D) Expenditure on Nanotechnology*, Annex to HSC/04/42. [S.l. s.n.], 13 p. Page d'accueil visionnée le 8/06/2005. <http://www.hse.gov.uk/aboutus/hsc/meetings/2004/060404/c42d.pdf>.
- Wichmann HE, Peters A, 2000. Epidemiological evidence of the effects of ultrafines particles exposure. *Philosophical Trans R Soc* 358 : no. 1775.
- Willeke K, Baron PA, 1993. *Aerosol Measurement (Principles, techniques and applications)*. New York Van Nostrand Reinhold, 876 p.
- Witschger O, Fabries JF, 2005a. Particules ultrafines et santé au travail: 1- caractéristiques et effets potentiels sur la santé. Hygiène et sécurité du travail. *Cahiers de notes documentaires*, INRS, 199 : 21-35.
- Witschger O, Fabries JF, 2005b. Particules ultrafines et santé au travail: 2 – sources et caractérisation de l'exposition. Hygiène et sécurité du travail. *Cahiers de notes documentaires*, INRS, 199 : 37-54.
- Wood S, Jones R, Geldart A, 2004. *The Social and Economic Challenges of Nanotechnology*. Swindon, Great-Britain. The Council, 54 p. Page d'accueil visionnée le 3/08/2004. <http://www.shef.ac.uk/physics/people/rjones/PDFs/SECNanotechnology>
- Zakharenko LP *et al.*, 1997 [Determination of the genotoxicity of fullerene C₆₀ and fullerol using the method of somatic mosaics on cells of *Drosophila melanogaster* wing and SOS-chromotest] *Genetika* 33 (3) : 405-9. [Article en Russe].
- Zhang Q, Kusaka Y, Sato K, Nakakuki K, Kohyama N, Donaldson K, 1998. Differences in the extent of inflammation caused by intratracheal exposure to three ultrafine metals: Role of free radicals. *J Tox Env Health* 53 : 423-438.
- Zhang Q, Kusaka Y, Donaldson K, 2000. Comparative pulmonary responses caused by exposure to standard cobalt and ultrafine cobalt. *J Occup Health* 42 : 179-184. Page d'accueil visionnée le 8/06/2005. http://joh.med.uoeh-u.ac.jp/pdf/E42/E42_4_03.pdf.
- Zhang J, Wang H, Yan X, Zhang L, 2005a. Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice. *Life Sci* 76 (10) : 1099-1109.
- Zhang Z, Kleinstreuer C, Donohue JF, Kim CS, 2005b. Comparison of micro- and nano-size particle depositions in a human upper airway model. *Journal of Aerosol Science* 36 (2) : 211-233.
- Zheng M, Jagota A, Strano MS, Santos AP, Barone P, Chou G, Diner BA, Dresselhaus MS, Mclean RS, Onoa GB, Samsonidze GG, Semke ED, Usrey M, Walls DJ, 2003. Structure-Based Carbon Nanotube Sorting by Sequence-Dependent DNA Assembly, *Science* 302 : 1545-1548. Page d'accueil visionnée le 8/02/2005. http://www.haverford.edu/KINSC/04journal/DNA_nanotube_sorting.pdf
- Zhou YM, Zhong CY, Kennedy IM, Leppert VJ, Pinkerton KE, 2003. Oxidative stress and NFkappaB activation in the lungs of rats: a synergistic interaction between soot and iron particles. *Toxicol Appl Pharmacol* 190 : 157-169.

Zhou J, Zeng FQ, Li C, Tong QS, Gao X, Xie SS, Yu LZ, 2005. Preparation of arsenic trioxide-loaded albuminates immuno-nanospheres and its specific killing effect on bladder cancer cell in vitro. *Chin Med J (Engl)* 118 (1) :50-55. Page d'accueil visionnée le 8/06/2005
<http://www.cmj.org/information/full.asp?pmid=2005150>

Zimmer A, 1999. Antisense oligonucleotide delivery with polyhexylcyanoacrylate nanoparticules as carriers. *Methods in Enzymology* 18 (3) : 286-295.

16. QUELQUES SITES WEB D'INTÉRÊT

ftp://ftp.cordis.lu/pub/nanotechnology/docs/eurotech_nanoreferences.pdf

<http://www.ccinfoweb.ccohs.ca/bibliographic/search.html>

<http://europa.eu.int/comm/research/era/pdf/nanoexpertgroupreport.pdf>

<http://icon.rice.edu/>

[http://investors.swissre.com/INTERNET/pwsfilpr.nsf/vwFilebyIDKEYLu/ULUR-5YNGET/\\$FILE/Publ04_Nanotech_en.pdf](http://investors.swissre.com/INTERNET/pwsfilpr.nsf/vwFilebyIDKEYLu/ULUR-5YNGET/$FILE/Publ04_Nanotech_en.pdf)

<http://nanostructures.phys.polymtl.ca/galerie.html> (galerie d'images nano)

<http://nanotech-now.com/images-sites.htm>

<http://www.academie-technologies.fr/pdf/NANOTECH.pdf>

http://www.admiroutes.asso.fr/larevue/2004/51/Nanotech_Leloup.pdf

<http://www.azonano.com>

<http://www.ccst.us/ccst/pubs/nano/biblio.html>

<http://www.cirano.qc.ca/pdf/publication/2004s-44.pdf> (site consulté le 3 octobre 2004).

<http://www.convergingtechnologies.org/articles/NYLJ.Convergence2.11-2003.doc>

<http://www.cordis.lu/nmp/home.html>

<http://www.dmoz.org/Science/Technology/Nanotechnology/>

<http://www.dti.gov.uk/nanotechnology>

<http://www.epa.gov/>

<http://www.foresight.org>

<http://www.greenpeace.org.uk/contentlookup.cfm?CFID=2768333&CFTOKEN=24046737&IncludeRaw=search3&mode=Text>

<http://www.his.com/~dionychus/nano/nanoindex.html>

<http://www.imp.cnrs.fr/utilisateurs/guillard/page2.html>

http://www.industrie.gouv.fr/energie/matieres/textes/ecomine_note_oct02.htm

http://www.infochembio.ethz.ch/links/en/werkstoffe_nanoroehr.html

<http://www.inex.org.uk>

<http://www.ipt.arc.nasa.gov/gallery.html> (galerie de photos)

<http://www.irsst.qc.ca>

<http://www.itsf.org/brochure-f/nano.html>

http://www.mdeie.gouv.qc.ca/page/web/portail/scienceTechnologie/service.prt?svcid=PAGE_GENERIQUE_CATEGORIES40&iddoc=42648

<http://www.mssmat.ecp.fr/physique/themes/nanostructures/fr/structures.html>

<http://www.nano.gov>

<http://www.nano.org.uk>

<http://www.nanoforum.de/>

<http://www.nanoinvestors.com>

<http://www.nanomedicine.com/NMI.htm>

http://www.nanomicro.recherche.gouv.fr/fr/menu_vulgarisation.shtml
<http://www.nanonet.de>
http://nanoquebec.ca/nanoquebec_w/site/index.jsp
<http://www.nanoreference.com/>
<http://www.nanotec.org.uk>
<http://www.nanotech-now.com/multimedia.htm> (galerie d'images nano)
<http://www.nanotechnologies.qc.ca/projets/nanotubes/?language=fr>
<http://www.nbtc.cornell.edu>
<http://www.nint.ca>
<http://www.nsf.gov>
<http://www.pa.msu.edu/cmp/csc/nanotube.html>
<http://www.phys.polymtl.ca/nanostructures/galerie.html>
<http://www.salsgiver.com/people/forrest/nanotechnology.html>
http://www.smalltimes.com/document_display.cfm?document_id=5236
<http://www.spirtech.com/flv/nano/>
<http://www.transfert.net/a9204>
<http://www.tsi.com>
<http://www.wtec.org/loyola/nano/societalimpact/nanosi.pdf>
<http://www.zyvex.com/nano>
http://www2.envmed.rochester.edu/envmed/PMC/anrep02/rep02_intro.html
http://www2.envmed.rochester.edu/envmed/PMC/anrep02/rep02_C2.html