

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

relatif à « l'évaluation des risques liés au GRAPHISTRENGTH C100 réalisée dans le cadre du programme Génésis »

---

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

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

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

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

*Ses avis sont rendus publics.*

---

L'Anses (ex Afsset) a été saisie le 20 novembre 2007 par Oséo<sup>1</sup> afin d'expertiser l'évaluation des risques liés au GRAPHISTRENGTH C100 réalisée dans le cadre du programme de recherche et développement « GENESIS ».

### 1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)<sup>2</sup> a été saisie le 20 novembre 2007 par Oséo<sup>3</sup> afin d'expertiser l'évaluation des risques liés au GRAPHISTRENGTH C100 réalisée dans le cadre du programme de recherche et développement « GENESIS ».

L'objet de ce programme, dont le chef de file est la société ARKEMA, est la mise en place d'une filière industrielle de matériaux structurés à l'échelle nanométrique basés sur des formulations intégrant des nanotubes de carbone (NTC) et / ou des copolymères à architecture contrôlée. Le soutien financier de ce programme par Oséo est en partie conditionné par l'obligation faite au *consortium* industriel de fournir une évaluation des risques sanitaires et environnementaux liés aux NTC produits.

---

<sup>1</sup> Oséo est un établissement public à caractère industriel ou commercial qui soutient l'innovation et la croissance des PME (petites et moyennes entreprises). Il a repris les activités de l'Agence de l'Innovation Industrielle (All) en janvier 2008.

<sup>2</sup> L'Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) et l'Afssa (Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation) ont fusionné le 1<sup>er</sup> juillet 2010 pour créer l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

<sup>3</sup> Oséo est un établissement public à caractère industriel ou commercial qui soutient l'innovation et la croissance des PME (petites et moyennes entreprises). Il a repris les activités de l'Agence de l'Innovation Industrielle (All) en janvier 2008.

Selon les termes de la saisine d'Oséo, le *consortium* industriel doit soumettre à l'Anses, à trois étapes successives du programme GENESIS, les résultats de toutes les études réalisées sur le GRAPHISTRENGTH C100 (études de caractérisation physico-chimique, de toxicologie, d'écotoxicologie et analyse du cycle de vie notamment). La première étape (2010-2011) a déjà donné lieu à :

- une expertise des études réalisées dans le cadre du programme GENESIS sur le GRAPHISTRENGTH C100 (rapport non publié, avis de l'Agence<sup>4</sup> de décembre 2010) ;
- un état de l'art sur l'impact des NTC sur la santé et l'environnement (rapport<sup>4</sup> de février 2011).

Le présent avis de l'Anses accompagnant le rapport du groupe de travail et la synthèse du comité d'experts spécialisé (CES) « Évaluation des risques liés aux agents physiques, aux grands aménagements et aux nouvelles technologies » correspond à la deuxième étape de l'expertise. Une troisième et dernière expertise est prévue en 2012-2013.

## **2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE**

À la suite d'un appel public à candidatures d'experts, un vivier de 31 experts a été constitué (en février 2010), afin de pouvoir répondre aux trois étapes de la saisine. Ces experts ont été recrutés pour leurs compétences scientifiques et techniques dans les domaines des nanomatériaux, de la toxicologie, de l'écotoxicologie et de l'évaluation des risques notamment. Neuf d'entre eux ont ensuite été sélectionnés pour constituer un groupe de travail (GT) « Nanotubes de carbone » et réaliser la deuxième étape de l'expertise.

Les experts ont étudié les documents transmis par le *consortium* avant le 2 août 2011. Au total, 13 études relatives à la caractérisation physico-chimique du GRAPHISTRENGTH C100, une étude de toxicologie et deux études d'écotoxicologie ont été expertisées. Les conclusions des experts reposent uniquement sur les informations contenues dans ces études. Un poster, deux résumés d'articles non publiés et des présentations PowerPoint ont également été transmis, mais l'Anses a refusé de les expertiser, car leur contenu scientifique n'était pas suffisamment informatif.

En complément, les experts ont auditionné des représentants de la société ARKEMA le 4 novembre 2011, et ceux-ci leur ont présenté les résultats de plusieurs études, dont certaines étaient hors expertise. De plus, des documents scientifiques ayant servi de support aux présentations, bien que demandés pendant l'audition, n'ont pas été transmis. Les experts se sont réunis à trois reprises (le 4 novembre et le 16 décembre 2011, ainsi que le 1<sup>er</sup> février 2012).

La présente expertise relève du domaine de compétences du CES « Évaluation des risques liés aux agents physiques, aux grands aménagements et aux nouvelles technologies ». Ainsi, les travaux intermédiaires ont été présentés au CES pour discussion, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques, le 12 janvier 2012. Le rapport final produit par le GT tient compte des observations émises par les membres du CES.

Ces travaux ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » et des points suivants : compétence, indépendance, transparence et traçabilité.

<sup>4</sup> Document téléchargeable sur le site Internet de l'Anses : [www.anses.fr](http://www.anses.fr).

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

Le comité d'experts spécialisé « Évaluation des risques liés aux agents physiques, aux grands aménagements et aux nouvelles technologies » a adopté les travaux d'expertise collective ainsi que leurs conclusions et recommandations, objets du rapport et de la présente synthèse d'expertise collective lors de sa séance du 20 mars 2012 et a fait part de cette adoption à la direction générale de l'Anses.

#### Procédé de synthèse du GRAPHISTRENGTH C100

Les caractéristiques des NTC dépendent de leurs conditions de synthèse. Or, Arkéma n'a pas fourni d'informations sur le procédé de synthèse des différents produits sous l'appellation GRAPHISTRENGTH C100. Le procédé de synthèse du GRAPHISTRENGTH C100 doit être documenté.

Par ailleurs, le CES s'interroge sur une évolution du procédé de synthèse du GRAPHISTRENGTH C100 annoncée par Arkéma<sup>5</sup>, qui entraînerait des modifications des caractéristiques physico-chimiques du produit final qui fait l'objet des études expertisées dans le rapport. Toute modification pourrait invalider les résultats de la présente expertise et impliquera de nouvelles études.

En dépit des recommandations issues de la première expertise, le CES constate que le *consortium* n'a toujours pas, *in fine*, communiqué d'informations concernant la variabilité du procédé de synthèse.

#### Caractérisation du GRAPHISTRENGTH C100

En ce qui concerne les 13 études de caractérisation physico-chimique du GRAPHISTRENGTH C100, les conclusions des experts sont les suivantes :

- Les analyses physico-chimiques ont été effectuées sur des lots différents de GRAPHISTRENGTH C100. Les caractéristiques physico-chimiques de chacun de ces lots devraient être documentées, afin de vérifier la reproductibilité des caractéristiques d'un lot à un autre. Ces données manquent dans l'état actuel du dossier.
- La composition du produit étudié est variable en fonction des lots (le procédé de synthèse n'est pas stable ou le protocole de caractérisation n'est pas précis).
- La cohérence des résultats des études de caractérisation n'a pas été examinée dans une analyse globale : il n'y a eu aucune comparaison des résultats entre eux lorsque cela était possible. L'approche fragmentaire proposée ne permet donc pas aux experts d'avoir une vision correcte des caractéristiques du matériau, ce qui induit certaines contradictions dans les résultats présentés.
- Il n'est nulle part démontré que tout le carbone de l'échantillon de NTC analysé correspond bien à des nanotubes multi-parois (MWCNT), ce qui est pourtant fondamental et devrait absolument être examiné.
- Les caractéristiques physico-chimiques des impuretés à base de fer et d'aluminium n'ont pas été étudiées, alors qu'elles peuvent jouer un rôle important au regard des

<sup>5</sup> « Arkema teste à l'échelon pilote l'utilisation d'éthanol agricole comme source de carbone pour la production de ses nanotubes de carbone multi-parois Graphistrength®. Ses futures productions seront réalisées à partir de cette matière première d'origine renouvelable ».

([http://www.graphistrength.fr/sites/group/fr/products/detailed\\_sheets/nanotubes\\_de\\_carbone\\_graphistrength/fabrication.page](http://www.graphistrength.fr/sites/group/fr/products/detailed_sheets/nanotubes_de_carbone_graphistrength/fabrication.page) consulté le 20 mars 2012).

propriétés toxicologiques ou écotoxicologiques du GRAPHISTRENGTH C100. De plus, une fraction de la composition du produit n'est pas identifiée.

- Dans plusieurs documents, les résultats bruts des mesures effectuées (valeurs, courbes, etc.) sont absents, ce qui limite les possibilités d'analyse critique des données fournies. Il serait utile aussi d'assurer une traçabilité de ces données (dates, opérateurs, âge et conditions de conservation du produit, etc.).
- Certains résultats (notamment ceux présentés pour les expériences de diffraction de rayons X et Raman) n'ont pas été correctement analysés par leurs auteurs.
- Des mesures répétées sur chacun des lots de GRAPHISTRENGTH C100 auraient dû être réalisées, de façon à avoir une idée de la variabilité des mesures des paramètres physico-chimiques pour un lot donné.
- En outre, il est nécessaire de produire des caractérisations adaptées aux problématiques des études de toxicologie et d'écotoxicologie, par exemple en étudiant la dispersion du GRAPHISTRENGTH C100 dans des milieux biologiques, en utilisant des molécules biodisponibles. Ces études doivent être réalisées.

En dépit des recommandations issues de la première expertise, le CES constate que les précisions demandées sur la caractérisation du GRAPHISTRENGTH C100 n'ont pas été apportées.

### Étude de la toxicité pulmonaire du GRAPHISTRENGTH C100

Selon les auteurs de l'étude sur la toxicité par inhalation chez le rat, les résultats ne montrent pas de toxicité pulmonaire importante du GRAPHISTRENGTH C100 (les auteurs concluent que « *an adverse effect cannot be established* »). Cette conclusion est cependant à considérer dans le cadre d'un protocole particulier, avec une exposition (5 jours) et une récupération à relativement court terme (4 semaines).

Concernant cette étude, les conclusions des experts sont les suivantes :

- Les caractéristiques des particules testées (GRAPHISTRENGTH C100 broyé) ne sont pas nécessairement les mêmes que celles du GRAPHISTRENGTH C100 à la sortie du réacteur. La caractérisation physicochimique des particules produites après broyage doit être réalisée. Des données plus précises doivent être produites sur les caractéristiques dimensionnelles des particules utilisées et sur leur représentativité par rapport aux NTC distribués pour des applications industrielles et commerciales.
- Sur le plan toxicologique, le rapport doit être plus précis pour pouvoir mieux évaluer les résultats anatomo-pathologiques en fournissant notamment toutes les représentations (images, courbes, etc.) justifiant les interprétations des auteurs de l'étude.
- Parmi les objectifs annoncés de l'étude, celui d'évaluer la toxicité « cumulée / cumulative » du GRAPHISTRENGTH C100 n'est pas atteint. En effet, il faut considérer cette étude comme une étude préalable, servant à choisir les doses d'exposition pour une étude par inhalation à plus long terme (13 semaines). Les animaux ont été sacrifiés 4 semaines après le début de l'exposition, ce qui est trop court pour connaître la toxicité liée à une exposition chronique au GRAPHISTRENGTH C100, connaissant les dangers (de type cancer) liés à l'exposition à certains types de fibres. Cette étude ne permet donc pas de

déterminer le potentiel pathogène du GRAPHISTRENGTH C100, ni de fixer une concentration sans effet nocif observé.

- L'un des autres objectifs qui était d'identifier les organes cibles potentiels du produit testé ne peut pas non plus être considéré comme atteint, car les auteurs n'ont pas effectué d'analyse histo-pathologique de tous les tissus collectés.
- En l'état actuel, les données transmises par le *consortium* industriel ne permettent pas de conclure à l'absence d'effet délétère à long terme par inhalation de GRAPHISTRENGTH C100.
- En outre, les auteurs ont proposé une concentration sans effet nocif observé (NOAEC: *No observed adverse effect concentration*) de 1,30 mg/m<sup>3</sup>, considérant que l'infiltration de macrophages est quasi réversible et ne constitue pas un effet nocif des NTC. En accord avec les remarques du groupe de travail, le CES, considère que l'augmentation du taux de protéines dans le lavage broncho-alvéolaire reflète un effet nocif, et propose une NOAEC de 0,066 mg/m<sup>3</sup>, dans les conditions expérimentales de l'étude.

### Étude du potentiel écotoxicologique du GRAPHISTRENGTH C100

La première étude, sur l'inhibition de la reproduction de la *Daphnia magna* Straus, souffre de trop grandes incertitudes techniques pour être concluante. La quantité de nanoparticules qui sont entrées en contact et / ou qui ont pénétré à l'intérieur des daphnies est totalement inconnue. Il est donc impossible d'estimer la dose réellement reçue par les organismes.

Ceci conduit à s'interroger sur l'exposition réelle des organismes et donc sur la validité des résultats obtenus.

En effet, le test aurait dû être adapté pour disperser une partie de la substance étudiée (à l'aide de dispersants comme l'autorisent la norme et le guide technique de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) pour des substances difficiles à tester). Au terme de cette adaptation technique, sans mesure de la concentration montrant qu'une partie seulement du produit a été dispersée, le test aurait dû être jugé non applicable à la substance. En l'absence de toute mesure, le test ne permet pas de conclure sur l'éventuelle toxicité du produit.

De plus, les daphnies (petits crustacés) ne paraissent pas être les organismes les plus adaptés pour réaliser un test d'écotoxicité avec un produit insoluble et qui précipite au fond des flacons (les daphnies, qui vivent dans l'eau, sont vraisemblablement peu exposées). Il aurait été plus utile de faire un test sur des espèces qui vivent dans les sédiments (le lombric par exemple), comme cela a été déjà recommandé dans le rapport d'expertise précédent (Anses, 2010), afin de garantir que les organismes soient en contact avec le produit.

La seconde étude, sur l'inhibition de la croissance d'une algue d'eau douce, est constituée d'investigations complémentaires qui donnent suite aux recommandations issues de l'expertise de 2010. Cette étude montre clairement l'impact négatif de la réduction du fer dans le milieu de culture sur la croissance algale. Cette réduction serait due à une éventuelle adsorption du fer sur le GRAPHISTRENGTH C100. Cette hypothèse mériterait des analyses complémentaires pour être vérifiée.

## Conclusions de l'expertise collective

Au vu du rapport du groupe de travail, le CES souligne la qualité médiocre de certains documents transmis (en particulier pour les études de caractérisation physico-chimique, pourtant indispensables). Les experts du groupe de travail ont dû effectuer un travail d'interprétation (calculs, vérifications) de certains documents qui allait au-delà de leur mission. Ce travail, du ressort d'Arkéma, n'est volontairement pas présenté dans le rapport.

Les données sur la caractérisation des NTC utilisés sont indubitablement insuffisantes et en l'état actuel, le matériau n'a pas été correctement caractérisé. En particulier, les experts estiment qu'il est notamment nécessaire :

- qu'Arkéma fournisse l'analyse des données qui n'ont pas encore été analysées (diffraction de rayons X, Raman notamment) et réalise des études complémentaires (analyse thermogravimétrique notamment) ;
- d'avoir à disposition les données issues des expérimentations (résultats de mesure, courbes, images, etc.) justifiant les résultats ainsi que les interprétations produites par les auteurs des études ;
- de documenter les caractéristiques physico-chimiques des différents lots de NTC étudiés (analyse complète pour chaque lot) ;
- de présenter une analyse globale mettant en cohérence l'ensemble des résultats obtenus.

Les études de toxicité et d'écotoxicité relatives au GRAPHISTRENGTH C100 sont peu informatives, notamment en raison de la caractérisation insuffisante du matériau testé et de nombreuses faiblesses méthodologiques.

Considérant que les méthodes utilisées pour préparer les échantillons (dont le broyage) peuvent avoir un impact sur les propriétés physico-chimiques du produit initial, il est impossible, en l'état actuel des éléments transmis, de déterminer si les résultats de l'étude de toxicité sont directement applicables au GRAPHISTRENGTH C100 commercialisé. Il existe donc un réel problème pour corréler toxicité, écotoxicité et propriétés physico-chimiques des nanomatériaux manufacturés contenant du GRAPHISTRENGTH C100.

Au vu de l'étude de toxicité par inhalation fournie, le CES et les experts sont en désaccord avec la NOAEC proposée par les auteurs de l'étude (qui est de 1,30 mg/m<sup>3</sup>) et proposent une NOAEC de 0,066 mg/m<sup>3</sup> (l'effet nocif observé étant l'augmentation du taux de protéines dans le lavage broncho-alvéolaire), dans les conditions expérimentales de l'étude par inhalation chez le rat avec une exposition de 5 jours.

De plus, des recherches complémentaires restent à réaliser, notamment pour étudier la toxicité par voie orale ou par inhalation (principale voie d'exposition possible) suite à une exposition chronique au GRAPHISTRENGTH C100.

En outre, plusieurs études récentes mentionnent un potentiel aneugène<sup>6</sup> des NTC. Il serait souhaitable que des tests abordant le potentiel aneugène du GRAPHISTRENGTH C100 soient mis en œuvre, afin de vérifier s'il s'agit d'un mode d'expression possible de la génotoxicité de ces NTC. Les tests de génotoxicité relatifs au produit étudié (expertisés en 2010) sont à ce jour très insuffisants pour établir ou exclure un potentiel génotoxique de ces particules. L'étude de micronoyaux *in vivo* dans la moelle osseuse chez la souris que projette de faire ARKEMA ne permettra vraisemblablement pas de répondre à ces questions. En effet, des résultats négatifs n'exonéreront pas le GRAPHISTRENGTH C100

<sup>6</sup> qui provoque des anomalies de la structure et du nombre de chromosomes.

d'un potentiel aneugène, étant donné qu'il est improbable que le matériau atteigne la moelle osseuse.

Des tests de toxico-cinétique et de bio-persistance mériteraient également d'être réalisés.

En ce qui concerne les études d'écotoxicité du GRAPHISTRENGTH C100, des tests de toxicité chronique, de reprotoxicité chez le lombric par exemple et de bioaccumulation / bioconcentration mériteraient d'être réalisés. Le principal problème pour mener à bien ces études réside dans la faible solubilité du produit qui nécessite une adaptation des lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques.

Des investigations complémentaires concernant la toxicité et l'écotoxicité du produit sont donc indispensables.

En outre, aucune donnée concernant les *scenarii* d'exposition au produit n'est disponible. Ainsi, le niveau d'exposition des travailleurs des industries des nanomatériaux (lors de la fabrication, de la manutention, de la mise en œuvre et du traitement du produit, *etc.*), de même que celui de l'exposition environnementale de la population générale n'ont pas été étudiés.

De plus, aucune étude concernant l'analyse du cycle de vie (ACV) du produit n'a apparemment été réalisée. Par exemple, le traitement des déchets, la gestion des effluents, le devenir des suspensions de NTC résiduelles des essais de granulométrie (résidus de suspensions mères non utilisés, eaux de rinçage - notamment de l'appareil de mesure -, *etc.*) ne sont pas documentés. L'absence apparente de toute donnée relative à l'ACV (conditionnement, transport, *etc.*) inquiète le groupe d'experts compte tenu de l'état d'avancement du projet industriel.

Le CES alerte le demandeur de l'expertise sur l'évolution du procédé de synthèse du GRAPHISTRENGTH C100 annoncée par Arkéma, qui entraînerait des modifications des caractéristiques physico-chimiques du produit final (notamment sa teneur en impuretés) qui fait l'objet des études expertisées dans le rapport.

Le procédé de synthèse du GRAPHISTRENGTH C100 doit être documenté et toute modification impliquera de nouvelles études.

Ainsi, il a été constaté, à partir des études réalisées par le *consortium* industriel, des lacunes notables concernant la caractérisation du GRAPHISTRENGTH C100, un manque d'informations sur son potentiel toxique et écotoxique et l'absence totale d'éléments relatifs aux *scenarii* d'exposition et à l'analyse du cycle de vie du produit étudié.

Aussi, en l'état actuel des informations transmises pour la deuxième étape de l'expertise, le *consortium* n'est toujours pas, selon le CES, en mesure d'évaluer les risques sanitaires et environnementaux liés au GRAPHISTRENGTH C100.

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail reprend les conclusions de l'expertise collective sur le GRAPHISTRENGTH C100 exposées au § 3.

Par ailleurs, l'Agence s'appuie sur les recommandations du CES et les complète ci-après.

##### Légende :

- Recommandation déjà présente dans le précédent rapport de 2010.**
- Nouvelle recommandation**

### S'agissant de la caractérisation du GRAPHISTRENGTH C100

Considérant le manque de données exploitables sur la caractérisation du GRAPHISTRENGTH C100 et la nécessité de décrire le matériau, l'Agence recommande que le *consortium* :

- mette au point des protocoles et / ou valide les protocoles existants en tenant compte des remarques effectuées dans le rapport d'expertise (Anses, 2012) et dans le précédent (Anses, 2010), afin de décrire les caractéristiques physico-chimiques du GRAPHISTRENGTH C100 et de ses impuretés ;
- étudie la variabilité du GRAPHISTRENGTH C100, documente la stabilité du produit et fournisse des données permettant de vérifier la reproductibilité des lots entre eux, sur l'ensemble des caractéristiques physico-chimiques ;
- réalise des études permettant de décrire le produit tout au long de son cycle de vie. Il est indispensable de disposer de données sur la représentativité et la variabilité des résultats de mesures obtenus ;
- étudie le comportement du produit dans différents milieux (eau, matrices, solvants, etc.) en fonction du cycle de vie prévu (en vue de *scenarii* d'exposition réalistes).
- étudie la propension des NTC à être remis en suspension dans l'air et / ou à former des aérosols nanométriques lors de leur manipulation ;
- documente les procédés de synthèse de tous les NTC produits par Arkéma sous l'appellation GRAPHISTRENGTH C100 ;
- complète les données physico-chimiques du GRAPHISTRENGTH C100 par une analyse thermogravimétrique (ATG) (un protocole d'étude par ATG a déjà été fourni en 2010), une analyse par fluorescence X, une analyse par spectrométrie à dispersion d'énergie (EDX) (pour connaître la composition chimique du GRAPHISTRENGTH C100) ;
- caractérise les impuretés carbonées (hydrocarbures polyaromatiques (HAP)) et / ou à base de métaux (ex : Mo, Al, Fe) : structure, formes chimiques, solubilité, etc. ;
- fournisse des données permettant de vérifier la reproductibilité des lots entre eux pour étudier la variabilité de l'ensemble des caractéristiques physico-chimiques du GRAPHISTRENGTH C100 ;
- réalise une caractérisation par spectroscopie optique infrarouge, afin de détecter d'éventuels groupements oxygénés à la surface du GRAPHISTRENGTH C100.

### S'agissant de la toxicité du GRAPHISTRENGTH C100

Considérant en particulier :

- le manque de connaissances sur la toxicité du produit ;
- qu'au vu des résultats disponibles dans la littérature, des effets clastogène<sup>7</sup> et aneugène des NTC apparaissent possibles et qu'aucun des tests de génotoxicité réalisés sur le produit considéré ne couvre ces effets potentiels ;

<sup>7</sup> qui provoque des ruptures dans une molécule d'ADN.



l'Agence recommande que le *consortium* :

- fournisse une caractérisation physico-chimique complète du produit testé dans les études de toxicité au cours des différentes étapes de la préparation de l'échantillon ;
- réalise des tests de génotoxicité pertinents, incluant des études sur la division cellulaire pour évaluer un effet clastogène et aneugène potentiel des nanotubes constitutifs du GRAPHISTRENGTH C100 ;
- étudie la toxicité chronique des nanotubes constitutifs du GRAPHISTRENGTH C100 (exposition de longue durée à des faibles doses) ;
- réalise un test de micronoyaux *in vitro* ;
- étudie la toxicité par contact cutané du GRAPHISTRENGTH C100 (y compris chronique), en prenant en compte les remarques du rapport d'expertise précédent (Anses, 2010) ;
- étudie la toxicocinétique et la biopersistance (excrétion urinaire, mesure de rétention pulmonaire, *etc.*) du GRAPHISTRENGTH C100 *in vivo*.

### S'agissant de l'écotoxicité du GRAPHISTRENGTH C100

Considérant en particulier :

- que le matériau utilisé et les conditions expérimentales mises en œuvre par le *consortium* n'ont pas permis de garantir une réelle exposition des organismes étudiés et *a fortiori* de mettre en évidence un effet toxique potentiel du GRAPHISTRENGTH C100 ;
- que la daphnie n'est pas l'espèce la plus pertinente pour conduire un test de reprotoxicité avec un produit qui sédimente ;
- la nécessité d'étudier l'impact des nanotubes constitutifs du GRAPHISTRENGTH C100 sur la chaîne alimentaire ;
- la nécessité de mettre en place des conditions reproductibles pour étudier l'écotoxicité des nanotubes constitutifs du GRAPHISTRENGTH C100 ;

l'Agence recommande que le *consortium* :

- fournisse une caractérisation physico-chimique complète du produit testé dans les études d'écotoxicité ;
- s'assure, *a minima*, de la dispersion du GRAPHISTRENGTH C100 pour conduire le test de reprotoxicité chez les daphnies ;
- vérifie la présence (le nombre) de NTC en suspension (concentration réelle, caractérisation physico-chimique) et interprète les résultats en fonction de ces données ;
- réalise des tests pour évaluer un effet reprotoxique potentiel du GRAPHISTRENGTH C100 chez un organisme du sol (ex : essai de reproduction chez le lombric, test OCDE 222) ;
- emploie un dispersant ou des solvants organiques, afin de faciliter la dispersion des molécules du produit ;
- réalise des tests de bioaccumulation / bioconcentration.

## S'agissant de la conduite de l'expertise

Considérant en particulier :

- que les recommandations du rapport 2010 n'ont pas été suffisamment prises en compte,
- la qualité insuffisante des documents fournis jusqu'alors,
- que le consortium n'est toujours pas en mesure d'évaluer les risques sanitaires et environnementaux liés au GRAPHISTRENGTH C100 ;

l'Agence :

- souligne la nécessité de réaliser une caractérisation physico-chimique détaillée du GRAPHISTRENGTH C100 comme préalable aux indispensables études toxicologiques et écotoxicologiques ;
- signale que la troisième étape de l'expertise ne devrait avoir lieu que si la qualité scientifique et technique des documents transmis (recevabilité des documents) est suffisante et prend en compte (ou réfute le cas échéant) les recommandations ci-dessus.

En outre, sur la base de l'état de l'art réalisé sur la toxicité et l'écotoxicité des nanotubes de carbone par l'Anses en 2011 et de son actualisation en cours, l'Agence souligne que :

- la biopersistance de certains NTC dans l'organisme (essentiellement foie, reins et poumons) constitue une source d'inquiétude quant à leur dangerosité à long terme ;
- de nombreuses études mettent en évidence des effets génotoxiques (mutagène, clastogène<sup>8</sup> et / ou aneugène<sup>9</sup>) et cytotoxiques<sup>10</sup> de certains NTC dépendant notamment de la concentration d'exposition, des caractéristiques physico-chimiques des NTC, du type cellulaire étudié ou encore du test effectué. Les données obtenues *in vitro* sur cultures cellulaires sont confortées par les résultats obtenus *in vivo* ;
- des études *in vitro* concernant les mécanismes mis en jeu dans les effets cancérigènes de NTC semblent indiquer que ceux-ci sont susceptibles de provoquer de manière dose-dépendante les mêmes effets pathogènes (impliqués dans le mésothéliome) qu'une exposition à l'amiante ;
- les études expérimentales *in vivo* ont montré que l'inhalation de NTC pouvait provoquer des effets pulmonaires (inflammation, granulomes, fibrose) avec une sévérité et une incidence dose-dépendantes. Les résultats de ces études suggèrent que certains NTC sont susceptibles de provoquer les mêmes types d'effets que ceux observés suite à une exposition à des fibres minérales biopersistantes (par exemple l'amiante), c'est-à-dire la fibrose, le cancer, des lésions pleurales et le mésothéliome ;

<sup>8</sup> Un **clastogène** est une substance susceptible de provoquer des ruptures dans une molécule d'ADN.

<sup>9</sup> Une substance **aneugène** est une substance susceptible de provoquer des anomalies du nombre de chromosomes.

<sup>10</sup> Un agent **cytotoxique** est un produit qui a un effet nocif sur les cellules (diminution de la viabilité, inhibition de la prolifération cellulaire, etc.).

- d'autres études suggèrent également que des NTC auraient la capacité de provoquer des problèmes respiratoires (asthme bronchique, bronchiolite, pneumonies), constitueraient des facteurs de prédisposition à l'athérogénèse ou auraient le potentiel de déclencher des réponses allergiques.

Par ailleurs, l'Anses souligne également que les études sur l'exposition des travailleurs et de la population aux NTC font cruellement défaut, alors que des NTC sont déjà présents dans de nombreux produits de consommation (pare-chocs de voiture, encres, raquettes de tennis, etc.) et font l'objet d'autres perspectives de développement.

Ainsi, en l'absence de données spécifiques et détaillées relatives aux nanotubes de carbone contenus dans les produits de consommation, il est impossible de réaliser des évaluations de risques pour les produits de consommation contenant des NTC.

En conséquence, le risque ne pouvant être estimé, il ne peut être exclu.

L'Agence recommande donc de réduire d'une part, l'exposition des consommateurs aux produits contenant des NTC manufacturés et d'autre part, la dissémination des NTC dans l'environnement, dans le cadre d'une approche graduelle, notamment :

- en favorisant les produits ayant fait l'objet d'une évaluation des risques sanitaires et d'une analyse du cycle de vie et en privilégiant les produits sûrs ou les produits équivalents en termes de fonction, d'efficacité et de coût dépourvus de nanotubes de carbone ;
- en restreignant le recours aux produits contenant des nanotubes de carbone dont l'utilité démontrée serait faible pour les consommateurs, par exemple sur la base d'une analyse socio-économique de type bénéfice / risque ;
- en restreignant le recours aux produits susceptibles de libérer des nanotubes de carbone pouvant présenter un risque pour l'homme ou pour l'environnement au cours de leur utilisation, sous contrainte d'usage normal et en fin de vie.

**Le directeur général**

Marc Mortureux

## **MOTS-CLES**

Nanotube de carbone multi-parois, GRAPHISTRENGTH C100, toxicité, écotoxicité.

## **BIBLIOGRAPHIE**

Afsset, Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset), (2010). Évaluation des risques liés aux nanomatériaux pour la population générale et pour l'environnement.

Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), (2010). Expertise des études de danger relatives au GRAPHISTRENGTH C100 réalisées dans le cadre du programme Génésis.

Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), (2011). Toxicité et écotoxicité des nanotubes de carbone - Etat de l'art.

Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), (2012). Expertise de l'évaluation des risques liés au GRAPHISTRENGTH C100 réalisée dans le cadre du programme Génésis - Rapport d'expertise n°2.

Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), (2012). Toxicité et écotoxicité des nanotubes de carbone – Actualisation de l'état de l'art de 2011 (en cours de publication).



## EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS

relatives à « l'évaluation des risques liés au GRAPHISTRENGTH C100  
réalisée dans le cadre du programme Génésis »

---

**Ce document synthétise les travaux du comité d'experts spécialisé et du groupe de travail « Nanotubes de carbone ».**

---

### Présentation de la question posée

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)<sup>11</sup> a été saisie le 20 novembre 2007 par Oséo<sup>12</sup> afin d'expertiser l'évaluation des risques liés au GRAPHISTRENGTH C100 réalisée dans le cadre du programme de recherche et développement « GENESIS ».

L'objet de ce programme, dont le chef de file est la société ARKEMA, est la mise en place d'une filière industrielle de matériaux structurés à l'échelle nanométrique basés sur des formulations intégrant des nanotubes de carbone (NTC) et / ou des copolymères à architecture contrôlée. Le soutien financier de ce programme par Oséo est en partie conditionné par l'obligation faite au *consortium* industriel de fournir une évaluation des risques sanitaires et environnementaux liés aux nanotubes de carbone produits.

Selon les termes de la saisine d'Oséo, le *consortium* industriel doit soumettre à l'Anses, à trois étapes successives du programme GENESIS, les résultats de toutes les études réalisées sur le GRAPHISTRENGTH C100 (études de caractérisation physico-chimique, de toxicologie, d'écotoxicologie et analyse du cycle de vie notamment). La première étape (2010-2011) a déjà donné lieu à :

- une expertise des études réalisées dans le cadre du programme GENESIS sur le GRAPHISTRENGTH C100 (rapport non publié, avis de l'Agence<sup>13</sup> de décembre 2010) ;
- un état de l'art sur l'impact des NTC sur la santé et l'environnement (rapport<sup>4</sup> de février 2011).

---

<sup>11</sup> L'Afssset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) et l'Afssa (Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation) ont fusionné le 1<sup>er</sup> juillet 2010 pour créer l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

<sup>12</sup> Oséo est un établissement public à caractère industriel ou commercial qui soutient l'innovation et la croissance des PME (petites et moyennes entreprises). Il a repris les activités de l'Agence de l'Innovation Industrielle (AII) en janvier 2008.

<sup>13</sup> Document téléchargeable sur le site Internet de l'Anses : [www.anses.fr](http://www.anses.fr).

La présente synthèse d'expertise collective accompagnant le rapport du groupe de travail correspond à la deuxième étape de l'expertise. Une troisième et dernière expertise est prévue en 2012-2013.

## Contexte scientifique

Les nanotechnologies constituent un champ de recherche et de développement multidisciplinaire. Elles utilisent des outils et des techniques permettant de structurer la matière à l'échelle nanométrique (les tailles caractéristiques des nanomatériaux vont de 1 à 100 nanomètres environ, dans au moins une dimension) et permettent de fabriquer des matériaux et des dispositifs aux propriétés physiques et chimiques nouvelles.

Parmi les nanomatériaux qui suscitent un intérêt considérable dans le monde de la recherche comme dans celui de l'industrie, on distingue les nanotubes de carbone (NTCs), (re)découverts par Iijima en 1991. Ces nanomatériaux sont constitués d'un ou plusieurs feuillets de graphène enroulés sur eux-mêmes.

Leurs caractéristiques et propriétés sont telles qu'ils sont déjà présents dans certains produits de consommation (pare-chocs de voiture, encres, raquettes de tennis, etc.) et qu'ils présentent d'autres perspectives intéressantes, notamment en médecine. Cependant, le risque toxicologique potentiel de ces NTC, aussi bien pour les utilisateurs que pour les travailleurs, reste encore assez mal caractérisé. Il apparaît donc nécessaire de mieux prévoir les conséquences éventuelles de leur utilisation sur l'homme et l'environnement, à court et à long terme.

## Organisation de l'expertise

À la suite d'un appel public à candidatures d'experts, un vivier de 31 experts a été constitué (en février 2010), afin de pouvoir répondre aux trois étapes de la saisine. Ces experts ont été recrutés pour leurs compétences scientifiques et techniques dans les domaines des nanomatériaux, de la toxicologie, de l'écotoxicologie et de l'évaluation des risques notamment. Neuf d'entre eux ont ensuite été sélectionnés pour constituer un groupe de travail (GT) « Nanotubes de carbone » et réaliser la deuxième étape de l'expertise.

Les experts ont étudié les documents transmis par le *consortium* avant le 2 août 2011. Au total, 13 études relatives à la caractérisation physico-chimique du GRAPHISTRENGTH C100, une étude de toxicologie et deux études d'écotoxicologie ont été expertisées (voir liste des documents en Annexe 1). Les conclusions des experts reposent uniquement sur les informations contenues dans ces études. Un poster, deux résumés d'articles non publiés et des présentations PowerPoint ont également été transmis, mais l'Anses a refusé de les expertiser, car leur contenu scientifique n'était pas suffisamment informatif.

En complément, les experts ont auditionné des représentants de la société ARKEMA le 4 novembre 2011, et ceux-ci leur ont présenté les résultats de plusieurs études, dont certaines étaient hors expertise. De plus, des documents scientifiques ayant servi de support aux présentations, bien que demandés pendant l'audition, n'ont pas été transmis. Les experts se sont réunis à trois reprises (le 4 novembre et le 16 décembre 2011, ainsi que le 1<sup>er</sup> février 2012).

La présente expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Évaluation des risques liés aux agents physiques, aux grands aménagements et aux nouvelles technologies ». Ainsi, les travaux intermédiaires ont été présentés au CES pour discussion, tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques, le 12 janvier 2012. Le rapport final produit par le GT tient compte des observations émises par les membres du CES.

Ces travaux ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise » et des points suivants : compétence, indépendance, transparence et traçabilité.

## Résultat de l'expertise collective

Le comité d'experts spécialisé « Évaluation des risques liés aux agents physiques, aux grands aménagements et aux nouvelles technologies » a adopté les travaux d'expertise collective ainsi que leurs conclusions et recommandations, objets du rapport et de la présente synthèse d'expertise collective lors de sa séance du 20 mars 2012 et a fait part de cette adoption à la direction générale de l'Anses.

### Procédé de synthèse du GRAPHISTRENGTH C100

Les caractéristiques des NTC dépendent de leurs conditions de synthèse. Or, Arkéma n'a pas fourni d'informations sur le procédé de synthèse des différents produits sous l'appellation GRAPHISTRENGTH C100. Le procédé de synthèse du GRAPHISTRENGTH C100 doit être documenté.

Par ailleurs, le CES s'interroge sur une évolution du procédé de synthèse du GRAPHISTRENGTH C100 annoncée par Arkéma<sup>14</sup>, qui entraînerait des modifications des caractéristiques physico-chimiques du produit final qui fait l'objet des études expertisées dans le rapport. Toute modification pourrait invalider les résultats de la présente expertise et impliquera de nouvelles études.

En dépit des recommandations issues de la première expertise, le CES constate que le *consortium* n'a toujours pas communiqué d'informations concernant la variabilité du procédé de synthèse.

### Caractérisation du GRAPHISTRENGTH C100

En ce qui concerne les 13 études de caractérisation physico-chimique du GRAPHISTRENGTH C100, les conclusions des experts sont les suivantes :

- Les analyses physico-chimiques ont été effectuées sur des lots différents de GRAPHISTRENGTH C100. Les caractéristiques physico-chimiques de chacun de ces lots devraient être documentées, afin de vérifier la reproductibilité des caractéristiques d'un lot à un autre. Ces données manquent dans l'état actuel du dossier.
- La composition du produit étudié est variable en fonction des lots (le procédé de synthèse n'est pas stable ou le protocole de caractérisation n'est pas précis).
- La cohérence des résultats des études de caractérisation n'a pas été examinée dans une analyse globale : il n'y a eu aucune comparaison des résultats entre eux lorsque cela était possible. L'approche fragmentaire proposée ne permet donc pas aux experts d'avoir une vision correcte des caractéristiques du matériau, ce qui induit certaines contradictions dans les résultats présentés.
- Il n'est nulle part démontré que tout le carbone de l'échantillon de NTC analysé correspond bien à des nanotubes multi-parois, ce qui est pourtant fondamental et devrait absolument être examiné.
- Les caractéristiques physico-chimiques des impuretés à base de fer et d'aluminium n'ont pas été étudiées, alors qu'elles peuvent jouer un rôle important au regard des propriétés toxicologiques ou écotoxicologiques du GRAPHISTRENGTH C100. De plus, une fraction de la composition du produit n'est pas identifiée.

---

<sup>14</sup> « Arkema teste à l'échelon pilote l'utilisation d'éthanol agricole comme source de carbone pour la production de ses nanotubes de carbone multi-parois Graphistrength®. Ses futures productions seront réalisées à partir de cette matière première d'origine renouvelable ». ([http://www.graphistrength.fr/sites/group/fr/products/detailed\\_sheets/nanotubes\\_de\\_carbone\\_graphistrength/fabrication.page](http://www.graphistrength.fr/sites/group/fr/products/detailed_sheets/nanotubes_de_carbone_graphistrength/fabrication.page) consulté le 20 mars 2012).

- Dans plusieurs documents, il manque les résultats bruts des mesures effectuées (valeurs, courbes, *etc.*), ce qui limite les possibilités d'analyse critique des données fournies. Il serait utile aussi d'assurer une traçabilité de ces données (dates, opérateurs, âge et conditions de conservation du produit, *etc.*).
- Certains résultats (notamment ceux présentés pour les expériences de diffraction de rayons X et Raman) n'ont pas été correctement analysés par leurs auteurs.
- Des mesures répétées sur chacun des lots de GRAPHISTRENGTH C100 auraient dû être réalisées, de façon à avoir une idée de la variabilité des mesures des paramètres physico-chimiques pour un lot donné.
- En outre, il est nécessaire de produire des caractérisations adaptées aux problématiques des études de toxicologie et d'écotoxicologie, par exemple en étudiant la dispersion du GRAPHISTRENGTH C100 dans des milieux biologiques, en utilisant des molécules biodisponibles. Ces études doivent être réalisées.

En dépit des recommandations issues de la première expertise, le CES constate que les précisions sur la caractérisation du GRAPHISTRENGTH C100 n'ont pas été apportées.

### Étude de la toxicité pulmonaire du GRAPHISTRENGTH C100

Selon les auteurs de l'étude sur la toxicité par inhalation chez le rat, les résultats ne montrent pas de toxicité pulmonaire importante du GRAPHISTRENGTH C100 (les auteurs concluent que « *an adverse effect cannot be established* »). Cette conclusion est cependant à considérer dans le cadre d'un protocole particulier, avec une exposition (5 jours) et une récupération à relativement court terme (4 semaines).

Concernant cette étude, les conclusions des experts sont les suivantes :

- Les caractéristiques des particules testées (GRAPHISTRENGTH C100 broyé) ne sont pas nécessairement les mêmes que celles du GRAPHISTRENGTH C100 à la sortie du réacteur. La caractérisation physicochimique des particules produites après broyage doit être réalisée. Des données plus précises doivent être produites sur les caractéristiques dimensionnelles des particules utilisées et sur leur représentativité par rapport aux nanotubes de carbone distribués pour des applications industrielles et commerciales.
- Sur le plan toxicologique, le rapport doit être plus précis pour pouvoir mieux évaluer les résultats anatomo-pathologiques en fournissant notamment toutes les représentations (images, courbes, *etc.*) justifiant les interprétations des auteurs de l'étude.
- Parmi les objectifs annoncés de l'étude, celui d'évaluer la toxicité « cumulée / cumulative » du GRAPHISTRENGTH C100 n'est pas atteint. En effet, il faut considérer cette étude comme une étude préalable, servant à choisir les doses d'exposition pour une étude par inhalation à plus long terme (13 semaines). Les animaux ont été sacrifiés 4 semaines après le début de l'exposition, ce qui est trop court pour connaître la toxicité liée à une exposition chronique au GRAPHISTRENGTH C100, connaissant les dangers (de type cancer) liés à l'exposition à certains types de fibres. Cette étude ne permet donc pas de déterminer le potentiel pathogène du GRAPHISTRENGTH C100, ni de fixer une concentration sans effet nocif observé.
- L'un des autres objectifs qui était d'identifier les organes cibles potentiels du produit testé ne peut pas non plus être considéré comme atteint, car les auteurs n'ont pas effectué d'analyse histo-pathologique de tous les tissus collectés.



- En l'état actuel, les données transmises par le *consortium* industriel ne permettent pas de conclure à l'absence d'effet délétère à long terme par inhalation de GRAPHISTRENGTH C100.
- En outre, les auteurs ont proposé une concentration sans effet nocif observé (NOAEC: *No observed adverse effect concentration*) de 1,30 mg/m<sup>3</sup>, considérant que l'infiltration de macrophages est quasi réversible et ne constitue pas un effet nocif des NTC. En accord avec les remarques du groupe de travail, le CES, considère que l'augmentation du taux de protéines dans le lavage broncho-alvéolaire reflète un effet nocif, et propose une NOAEC de 0,066 mg/m<sup>3</sup>, dans les conditions expérimentales de l'étude.

### Étude du potentiel écotoxicologique du GRAPHISTRENGTH C100

La première étude, sur l'inhibition de la reproduction de la *Daphnia magna* Straus, souffre de trop grandes incertitudes techniques pour être concluante. La quantité de nanoparticules qui sont entrées en contact et / ou qui ont pénétré à l'intérieur des daphnies est totalement inconnue. Il est donc impossible d'estimer la dose réellement reçue par les organismes.

Ceci conduit à s'interroger sur l'exposition réelle des organismes et donc sur la validité des résultats obtenus.

En effet, le test aurait dû être adapté pour disperser une partie de la substance étudiée (à l'aide de dispersants comme l'autorise la norme et le guide technique de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) pour des substances difficiles à tester). Au terme de cette adaptation technique, sans mesure de la concentration montrant qu'une partie seulement du produit a été dispersée, le test aurait dû être jugé non applicable à la substance. En l'absence de toute mesure, le test ne permet pas de conclure sur l'éventuelle toxicité du produit.

De plus, les daphnies (petits crustacés) ne paraissent pas être les organismes les plus adaptés pour réaliser un test d'écotoxicité avec un produit insoluble et qui précipite au fond des flacons (les daphnies, qui vivent dans l'eau, sont vraisemblablement peu exposées). Il aurait été plus utile de faire un test sur des espèces qui vivent dans les sédiments (le lombric par exemple), comme cela a été déjà recommandé dans le rapport d'expertise précédent (Anses, 2010), afin de garantir que les organismes soient en contact avec le produit.

La seconde étude, sur l'inhibition de la croissance d'une algue d'eau douce, est constituée d'investigations complémentaires qui donnent suite aux recommandations issues de l'expertise de 2010. Cette étude montre clairement l'impact négatif de la réduction du fer dans le milieu de culture sur la croissance algale. Cette réduction serait due à une éventuelle adsorption du fer sur le GRAPHISTRENGTH C100. Cette hypothèse mériterait des analyses complémentaires pour être vérifiée.

### Conclusions de l'expertise collective

Au vu du rapport du groupe de travail, le CES souligne la qualité médiocre de certains documents transmis (en particulier pour les études de caractérisation physico-chimique, pourtant indispensables). Les experts du groupe de travail ont dû effectuer un travail d'interprétation (calculs, vérifications) de certains documents qui allait au-delà de leur mission. Ce travail, du ressort d'Arkéma, n'est volontairement pas présenté dans le rapport.

Les données sur la caractérisation des NTC utilisés sont indubitablement insuffisantes et en l'état actuel, le matériau n'a pas été correctement caractérisé. En particulier, les experts estiment qu'il est notamment nécessaire :

- qu'Arkéma fournisse l'analyse des données qui n'ont pas encore été analysées (diffraction de rayons X, Raman notamment) et réalise des études complémentaires (analyse thermogravimétrique notamment) ;
- d'avoir à disposition les données issues des expérimentations (résultats de mesure, courbes, images, etc.) justifiant les résultats ainsi que les interprétations produites par les auteurs des études ;
- de documenter les caractéristiques physico-chimiques des différents lots de NTC étudiés (analyse complète pour chaque lot) ;
- de présenter une analyse globale mettant en cohérence l'ensemble des résultats obtenus.

Les études de toxicité et d'écotoxicité relatives au GRAPHISTRENGTH C100 sont peu informatives, notamment en raison de la caractérisation insuffisante du matériau testé et de nombreuses faiblesses méthodologiques.

Considérant que les méthodes utilisées pour préparer les échantillons (dont le broyage) peuvent avoir un impact sur les propriétés physico-chimiques du produit initial, il est impossible, en l'état actuel des éléments transmis, de déterminer si les résultats de l'étude de toxicité sont directement applicables au GRAPHISTRENGTH C100 commercialisé. Il existe donc un réel problème pour corrélérer toxicité, écotoxicité et propriétés physico-chimiques des nanomatériaux manufacturés contenant du GRAPHISTRENGTH C100.

Au vu de l'étude de toxicité par inhalation fournie, le CES et les experts sont en désaccord avec la NOAEC proposée par les auteurs de l'étude (qui est de 1,30 mg/m<sup>3</sup>) et proposent une NOAEC de 0,066 mg/m<sup>3</sup> (l'effet nocif observé étant l'augmentation du taux de protéines dans le lavage broncho-alvéolaire), dans les conditions expérimentales de l'étude par inhalation chez le rat avec une exposition de 5 jours.

De plus, des recherches complémentaires restent à réaliser, notamment pour étudier la toxicité par voie orale ou par inhalation (principale voie d'exposition possible) suite à une exposition chronique au GRAPHISTRENGTH C100.

En outre, plusieurs études récentes mentionnent un potentiel aneugène<sup>15</sup> des nanotubes de carbone. Il serait souhaitable que des tests abordant le potentiel aneugène du GRAPHISTRENGTH C100 soient mis en œuvre, afin de vérifier s'il s'agit d'un mode d'expression possible de la génotoxicité de ces nanotubes de carbone. Les tests de génotoxicité relatifs au produit étudié (expertisés en 2010) sont à ce jour très insuffisants pour établir ou exclure un potentiel génotoxique de ces particules. L'étude de micronoyaux *in vivo* dans la moelle osseuse chez la souris que projette de faire ARKEMA ne permettra vraisemblablement pas de répondre à ces questions. En effet, des résultats négatifs n'exonéreront pas le GRAPHISTRENGTH C100 d'un potentiel aneugène, étant donné qu'il est improbable que le matériau atteigne la moelle osseuse.

Des tests de toxico-cinétique et de bio-persistance mériteraient également d'être réalisés.

En ce qui concerne les études d'écotoxicité du GRAPHISTRENGTH C100, des tests de toxicité chronique, de reprotoxicité chez le lombric par exemple et de bioaccumulation / bioconcentration mériteraient d'être réalisés. Le principal problème pour mener à bien ces études réside dans la faible solubilité du produit qui nécessite une adaptation des lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques.

Des investigations complémentaires concernant la toxicité et l'écotoxicité du produit sont donc indispensables.

---

<sup>15</sup> qui provoque des anomalies de la structure et du nombre de chromosomes.

En outre, aucune donnée concernant les *scenarii* d'exposition au produit n'est disponible. Ainsi, le niveau d'exposition des travailleurs des industries des nanomatériaux (lors de la fabrication, de la manutention, de la mise en œuvre et du traitement du produit, *etc.*), de même que celui de l'exposition environnementale de la population générale n'ont pas été étudiés.

De plus, aucune étude concernant l'analyse du cycle de vie (ACV) du produit n'a apparemment été réalisée. Par exemple, le traitement des déchets, la gestion des effluents, le devenir des suspensions de NTC résiduelles des essais de granulométrie (résidus de suspensions mères non utilisés, eaux de rinçage - notamment de l'appareil de mesure -, *etc.*) ne sont pas documentés. L'absence apparente de toute donnée relative à l'ACV (conditionnement, transport, *etc.*) inquiète le groupe d'experts compte tenu de l'état d'avancement du projet industriel.

Le CES alerte le demandeur de l'expertise sur l'évolution du procédé de synthèse du GRAPHISTRENGTH C100 annoncée par Arkéma, qui entraînerait des modifications des caractéristiques physico-chimiques du produit final (notamment sa teneur en impuretés) qui fait l'objet des études expertisées dans le rapport.

Le procédé de synthèse du GRAPHISTRENGTH C100 doit être documenté et toute modification impliquera de nouvelles études.

Ainsi, il a été constaté, à partir des études réalisées par le *consortium* industriel, des lacunes notables concernant la caractérisation du GRAPHISTRENGTH C100, un manque d'informations sur son potentiel toxique et écotoxique et l'absence totale d'éléments relatifs aux *scenarii* d'exposition et à l'analyse du cycle de vie du produit étudié.

Aussi, en l'état actuel des informations transmises pour la deuxième étape de l'expertise, le *consortium* n'est toujours pas, selon le CES, en mesure d'évaluer les risques sanitaires et environnementaux liés au GRAPHISTRENGTH C100.

## Recommandations de l'expertise collective

### S'agissant de la caractérisation du GRAPHISTRENGTH C100

Considérant le manque de données exploitables sur la caractérisation du GRAPHISTRENGTH C100 et la nécessité de décrire le matériau, le CES recommande que le *consortium* :

- mette au point des protocoles et / ou valide les protocoles existants en tenant compte des remarques effectuées dans le rapport d'expertise (Anses, 2012) et dans le précédent (Anses, 2010), afin de décrire les caractéristiques physico-chimiques du GRAPHISTRENGTH C100 et de ses impuretés ;
- étudie la variabilité du GRAPHISTRENGTH C100, documente la stabilité du produit et fournisse des données permettant de vérifier la reproductibilité des lots entre eux, sur l'ensemble des caractéristiques physico-chimiques ;
- réalise des études permettant de décrire le produit tout au long de son cycle de vie. Il est indispensable de disposer de données sur la représentativité et la variabilité des résultats de mesures obtenus ;
- étudie le comportement du produit dans différents milieux (eau, matrices, solvants, *etc.*) en fonction du cycle de vie prévu (en vue de *scenarii* d'exposition réalistes) ;
- étudie la propension des NTC à être remis en suspension dans l'air et / ou à former des aérosols nanométriques lors de leur manipulation ;
- documente le procédé de synthèse du GRAPHISTRENGTH C100 et de tous les NTC produits par Arkéma ;

- réalise une analyse thermogravimétrique (ATG) (un protocole d'étude par ATG ayant déjà été fourni en 2010), une analyse par fluorescence X, une analyse par spectrométrie à dispersion d'énergie (EDX) (pour connaître la composition chimique du GRAPHISTRENGTH C100) ;
- caractérise les impuretés carbonées (hydrocarbures polycycliques aromatiques (HAP)) et / ou à base de métaux (ex : Mo, Al, Fe) : structure, formes chimiques, solubilité, etc. ;
- étudie la variabilité du GRAPHISTRENGTH C100 et fournit des données permettant de vérifier la reproductibilité des lots entre eux, sur l'ensemble des caractéristiques physico-chimiques ;
- réalise une caractérisation par spectroscopie optique dans l'infrarouge, afin de détecter d'éventuels groupements oxygénés à la surface du GRAPHISTRENGTH C100.

### S'agissant de la toxicité du GRAPHISTRENGTH C100

Considérant en particulier :

- le manque de connaissances sur la toxicité du produit ;
- qu'au vu des résultats disponibles dans la littérature, des effets clastogène<sup>16</sup> et aneugène des NTC apparaissent possibles et qu'aucun des tests de génotoxicité réalisés sur le produit considéré ne couvre ces effets potentiels ;

le CES recommande que le *consortium* :

- fournisse une caractérisation physico-chimique complète du produit testé dans les études de toxicité au cours des différentes étapes de la préparation de l'échantillon ;
- réalise des tests de génotoxicité pertinents, incluant des études sur la division cellulaire pour évaluer un potentiel effet clastogène et aneugène des nanotubes constitutifs du GRAPHISTRENGTH C100 ;
- étudie la toxicité chronique des nanotubes constitutifs du GRAPHISTRENGTH C100 (exposition de longue durée à des faibles doses) ;
- réalise un test de micronoyaux *in vitro* ;
- étudie la toxicité par contact cutané du GRAPHISTRENGTH C100 (y compris chronique), en prenant en compte les remarques du rapport d'expertise précédent (Anses, 2010) ;
- étudie la toxicocinétique et la biopersistance (excrétion urinaire, mesure de rétention pulmonaire, etc.) du GRAPHISTRENGTH C100 *in vivo*.

---

<sup>16</sup> qui provoque des ruptures dans une molécule d'ADN.

## S'agissant de l'écotoxicité du GRAPHISTRENGTH C100

Considérant en particulier :

- que le matériau utilisé et les conditions expérimentales mises en œuvre par le *consortium* n'ont pas permis de garantir une réelle exposition des organismes étudiés et *a fortiori* de mettre en évidence un effet toxique potentiel du GRAPHISTRENGTH C100 ;
- que la daphnie n'est pas l'espèce la plus pertinente pour conduire un test de reprotoxicité avec un produit qui sédimente ;
- la nécessité d'étudier l'impact des nanotubes constitutifs du GRAPHISTRENGTH C100 sur la chaîne alimentaire ;
- la nécessité de mettre en place des conditions reproductibles pour étudier l'écotoxicité des nanotubes constitutifs du GRAPHISTRENGTH C100 ;

le CES recommande que le *consortium* :

- fournisse une caractérisation physico-chimique complète du produit testé dans les études d'écotoxicité ;
- s'assure, *a minima*, de la dispersion du GRAPHISTRENGTH C100 pour conduire le test de reprotoxicité chez les daphnies ;
- vérifie la présence (le nombre) de NTC en suspension (concentration réelle, caractérisation physico-chimique) et interprète les résultats en fonction de ces données ;
- réalise des tests pour évaluer un potentiel effet reprotoxique du GRAPHISTRENGTH C100 chez un organisme du sol (ex : essai de reproduction chez le lombric, test OCDE 222) ;
- emploie un dispersant ou des solvants organiques, afin de faciliter la dispersion des molécules du produit ;
- réalise des tests de bioaccumulation / bioconcentration.

## S'agissant de la conduite de l'expertise

Considérant en particulier :

- que les recommandations du rapport 2010 n'ont pas été suffisamment prises en compte (voir légende ci-dessous),
- la qualité insuffisante des documents fournis jusqu'alors,
- que le consortium n'est toujours pas en mesure d'évaluer les risques sanitaires et environnementaux liés au GRAPHISTRENGTH C100 ;

le CES :

- souligne la nécessité de réaliser une caractérisation physico-chimique détaillée du GRAPHISTRENGTH C100 comme préalable aux indispensables études toxicologiques et écotoxicologiques ;
- signale que la troisième étape de l'expertise ne pourrait avoir lieu que si la qualité scientifique et technique des documents transmis (recevabilité des documents) est suffisante et prend en compte (ou réfute le cas échéant) les recommandations ci-dessus.

**Légende :**

- Recommandation déjà présente dans le précédent rapport de 2010.**
- Nouvelle recommandation**

**Date de validation de la synthèse par le comité d'experts spécialisé : 20 mars 2012**

## Annexe 1 : Liste des études expertisées

Titre	Nombre de pages
<b>Caractérisation du GRAPHISTRENGTH C100</b>	
Apparent density (GRL Report N°SID 15376) (2011)	14 p
Autoignition temperature and minimum ignition energy (GRL Report N°SID 15379) (2011)	14 p
C,H,N,O analysis GRL Report N°SID 15383 (2011)	14 p
Chemical surface analysis (XPS) (GRL Report N°SID 1 5385) (2011)	13 p
Diameters, walls number and length of carbon nanotubes (GRL Report N°SID 15392) (2011)	21 p
Explosive and electrostatic properties (GRL Report N°SID 15380) (2011)	16 p
Graphitic structure identification (GRL Report N°SID 15382) (2011)	14 p
Metal content analysis by ICP (GRL Report N°SID 153 84) (2011)	13 p
Microscopic appearance of carbon nanotubes (GRL Report N°SID 15393) (2011)	17 p
Particle size distribution (GRL Report N°SID 15377) (2011)	14 p
Specific area (GRL Report N°SID 15378) (2011)	14 p
True density (GRL Report N°SID-GRL-15375) (2011)	15 p
Zeta potential (GRL Report N°SID 15381) (2011)	12 p
<b>Etudes toxicologiques</b>	
HARLAN-LABORATORIES-LTD 5-day inhalation study (Report N°C89486) (2010)	288 p
<b>Etudes écotoxicologiques</b>	
<i>Daphnia magna</i> reproduction test (GRL Report N°10-ANA-15176-VBS-ADS) (2010)	37 p
Investigation on the origin of algal growth inhibition - Part 1	22 p