

NanoMesureFrance

-

Contribuer à une meilleure identification des nanomatériaux

Février 2023



Identifier

les nanomatériaux
en soutien d'une traçabilité
accrue de leur utilisation
dans les chaînes de valeur

Réaction à la note méthodologique du Service commun des laboratoires DGCCRF – DGDDI

*« Analyse des nanoparticules et caractérisation des
nanomatériaux présents dans des produits de
consommation »*

La **note méthodologique du Service commun des laboratoires DGCCRF – DGDDI**, parue fin 2022 et intitulée « *Analyse des nanoparticules et caractérisation des nanomatériaux présents dans des produits de consommation* »¹, dresse un panorama de l'état de l'art, des **points critiques** à considérer et des **limites actuelles** des études granulométriques à mener pour déterminer si des substances chimiques sous forme particulaire doivent être ou non à considérer comme des nanomatériaux.

Il y est ainsi souligné que n'importe quelle technique d'analyse peut être utilisée dès lors que les résultats qu'elle permet de produire ont pu être validés par ceux obtenus via microscopie électronique². Cette dernière est en effet considérée aujourd'hui comme la voie de référence par les autorités européennes et françaises puisqu'elle est **la seule technique qui permet d'accéder à (i) la plus petite dimension des particules et à (ii) la distribution de taille en nombre des particules constitutives** quels que soient la forme de ces dernières, leur état d'agglomération/agrégation ou leur composition chimique. Plusieurs publications du JRC³, dont une très récente de 2022 ciblant plus particulièrement les règles de comptage par microscopie électronique⁴, insistent sur ces points.

Au-delà du choix de la technique à utiliser, le protocole de **préparation d'échantillon** est indiqué comme étant un point critique de l'analyse. Cela concerne aussi bien la mise en œuvre de protocoles de dispersion validés dans le cas de substances pures, que celle de protocoles d'extraction des substances ciblées depuis des matrices complexes sans modification de la distribution granulométrique. L'étape de **traitement des données** est également identifiée comme étant critique afin de pouvoir déterminer le **diamètre médian de la population (D50)** avec un niveau de confiance optimal. Ce dernier est en effet un paramètre essentiel à déterminer et ne sera identique au diamètre moyen (Dm) que lorsque la distribution est gaussienne (i.e. symétrique), ce qui est rarement le cas.

Enfin l'**utilisation de matériaux de référence certifiés (MRC)**, la participation à des **comparaisons inter-laboratoires** et la **maitrise de l'expertise du domaine** sont mentionnées comme des principes indispensables pour assurer que les données produites soient de qualité. Les MRC étant peu nombreux en termes de diversité et très souvent des matériaux « idéaux », **la participation à des comparaisons inter-laboratoires ne prend que plus d'importance pour démontrer la compétence des laboratoires**.

Il faut par ailleurs garder à l'esprit que lorsque des techniques de « screening » amènent à la conclusion que le D50 est inférieur à 100 nm, il n'est alors pas forcément indispensable de recourir à la microscopie électronique pour conclure que la substance est un nanomatériau. En outre concernant ces techniques de screening, d'autres méthodes que celles mentionnées dans la note méthodologique du SCL peuvent être envisagées, comme l'Ultracentrifugation Analytique (AUC), l'analyse par traçage de particules (PTA) ou encore le spectromètre de mobilité électrique (SMPS).

La microscopie électronique quant à elle ne permet pas toujours de fournir les résultats demandés, même si elle est la technique de référence recommandée. Cela est en effet le cas pour des substances dont la plus petite dimension est l'épaisseur (nanoplaquette, nanofeuillet)⁵. La microscopie à force atomique (AFM) sera très souvent dans ces situations la seule option pertinente, puisqu'elle permet de mesurer des hauteurs de particules (3^{ème} dimension difficilement accessible en microscopie

¹ https://www.economie.gouv.fr/files/directions_services/dgccrf/profil_entreprises/note-methodologique-scl-anomatériaux.pdf?v=1671437160

² MEB = Microscopie Electronique à Balayage ou MET = Microscopie Electronique à Transmission

³ *Identification of nanomaterials through measurements*, Rauscher, H.& al., 2019, DOI : 10.2760/053982
<https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC118158>

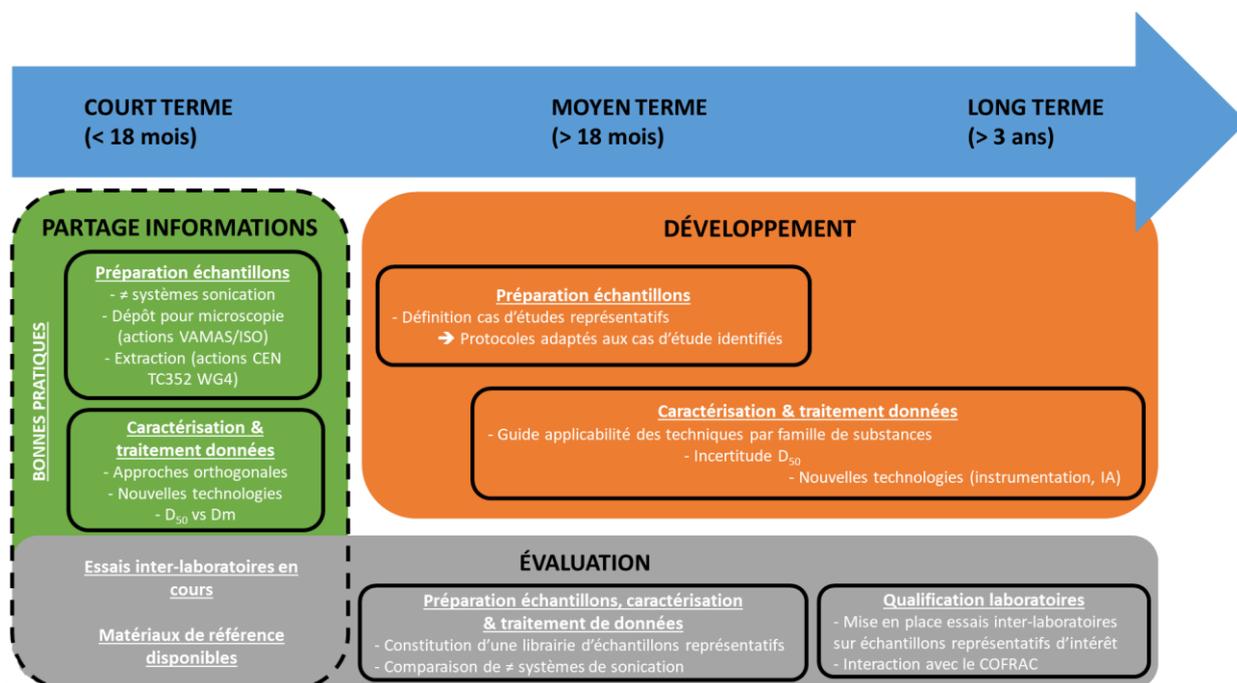
⁴ *Counting Small Particles in Electron Microscopy Images—Proposal for Rules and Their Application in Practice*, Bresch, H. et al., 2022, *Nanomaterials* 2022, 12(13), 2238; <https://doi.org/10.3390/nano12132238>

⁵ ISO 80004-1 (2021) *Nanotechnologies — Vocabulaire — Partie 1 : Termes « cœur » et définitions*

électronique). Un autre cas particulier concerne les échantillons polydispersés⁶ pour lesquels les seules solutions disponibles aujourd'hui vont consister soit à considérer dans le cas de la microscopie électronique un nombre très élevé de particules (parfois plusieurs dizaines de milliers) avec un coût prohibitif des essais à réaliser ou alors à mettre en œuvre des techniques orthogonales complémentaires⁷ pour réduire les biais de mesure et obtenir un faisceau de preuves suffisant.

Différents points critiques pour soutenir une meilleure identification des nanomatériaux, condition *sine qua non* à une meilleure traçabilité de ces derniers dans les différentes chaînes de valeur et à une application pertinente des requis réglementaires, peuvent être identifiés à la lecture de cette note. La figure suivante propose une synthèse des principaux axes de progrès qu'il convient de considérer. Le tableau qui suit propose pour chacun différentes actions qu'il serait nécessaires d'envisager à plus ou moins long termes pour faire avancer le sujet de l'amélioration de la qualité et de la comparabilité des données associées à la détermination de la distribution de tailles en nombre de particules.

Les échéances considérées ici sont à courts termes (< 18 mois), moyens termes (entre 18 mois et 36 mois) et longs termes (> 3 ans).



⁶ Distribution de taille très étalée allant de quelques dizaines de nanomètres à plusieurs centaines de nanomètre, voire le micromètre

⁷ *Orthogonal and complementary measurements of properties of drug products containing nanomaterials*, Simon Jr, C. G. et al., 2022, J Control Release, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.12.049>

L'ASSOCIATION NANOMESUREFRANCE S'ATTACHERA DANS LES PROCHAINS MOIS A IDENTIFIER PARMI LES ACTIONS ENVISAGEABLES A COURTS TERMES CELLES SUR LESQUELLES DES EFFORTS PEUVENT ET DOIVENT ETRE PORTES RAPIDEMENT.

CE TRAVAIL DE PRIORISATION IMPLIQUERA DES PARTIES PRENANTES DIVERSES, DEPUIS DES FABRICANTS DE SUBSTANCES, DES UTILISATEURS DE SUBSTANCES, DES FABRICANTS D'INSTRUMENTS DE MESURE, DES PRESTATAIRES DE SERVICES OU ENCORE DES LABORATOIRES ET PLATEFORMES DE RECHERCHE.

UN PLAN D' ACTIONS QUE NANOMESUREFRANCE POURRA ENSUITE PORTER SERA ALORS PROPOSE ET DES PREMIERES ACTIONS MISES EN ŒUVRE.

Point critique	Point mentionné dans la note méthodologique ?	Actions possibles	Echéance envisageable
Préparation d'échantillon – Protocoles de dispersion	OUI	Mettre en place une étude pour comparer & évaluer les performances de différents systèmes de sonication et/ou étalonner l'énergie réellement délivrée aux particules par ces systèmes Question pour la recherche / Appel à projet à mettre en place	Moyen/Long termes
Préparation d'échantillon – Extraction des substances depuis des produits complexes	OUI	Faire connaître les travaux en cours au sein du CEN/TC 352/WG4 (normalisation européenne) où une méthode est développée pour le cas de matrices alimentaires et des additifs E171 (TiO ₂) et E172 (oxydes de fer)	Court terme
		Identification de cas d'étude (couple substance / produits) prioritaires et représentatifs du marché	Court terme
		Mettre en place une étude pour développer une méthode d'essai sur des cas d'études représentatifs et/ou prioritaires → Travail conjoint entre fournisseur d'ingrédient, intégrateur et laboratoire d'essai Question pour la recherche / Appel à projet à mettre en place	Moyen/Long termes
Préparation d'échantillon – Protocoles de dépôt pour la réalisation de caractérisation par microscopie électronique ou microscopie à force atomique	NON	Partager des bonnes pratiques Faire connaître les travaux en cours au sein du VAMAS (réseau international de pré-normalisation des méthodes de caractérisation sur les matériaux avancés / www.vamas.org) Partager des informations sur les travaux engagés au niveau ISO	Court terme

Pouvoir envisager d'autres techniques que la microscopie électronique quand cela est possible ou nécessaire	NON	Œuvrer auprès des autorités françaises pour que les résultats venant d'autres techniques soient acceptés/reconnus, dès lors que le D50 < 100 nm	Court terme
		Ne pas limiter les techniques de screening recommandées aux seules DLS & sp ICP-MS mentionnées dans la note méthodologique SCL. D'autres approches peuvent faire sens selon les cas comme par exemple l'Ultracentrifugation Analytique (AUC), l'analyse par traçage de particules (PTA) ou encore le spectromètre de mobilité électrique (SMPS)...	Court terme
		Produire un guide opérationnel précisant (voire limitant à certaines substances ou à des grades spécifiques) les gammes d'applicabilité de certaines techniques	Court terme
		Travailler à constituer des familles de substances pour faciliter le point précédent	Court terme
		Porter le développement de méthodes automatisées d'analyse reposant sur la microscopie à force atomique (AFM) pour les échantillons sous forme de plaquettes (dont la plus petite dimension est l'épaisseur) et ce en complément de méthodes d'analyses MEB/TEM/STEM associées à une préparation préalable (inclusion en résine, ultramicrotomie, cryotomie...)»	Court terme
Démocratiser le recours à la microscopie électronique en travaillant sur la fiabilisation des approches de traitement automatique des images (cette étape étant la plus chronophage et donc le poste de coût principal dans un essai)	NON	Recours à des approches d'Intelligence Artificielle → Développement de démonstrateur / Travail conjoint avec les fabricants d'instruments de mesure Question pour la recherche / Appel à projet à mettre en place	Moyen/Long termes
Prise en compte des échantillons polydisperses	NON	Approche orthogonale ⁷ à préconiser impliquant plusieurs techniques complémentaires pour fiabiliser les informations	Court terme
		Travail avec les fabricants de microscope électronique pour disposer de systèmes d'acquisition & traitement d'images automatisés à différents grossissements Question pour la recherche / Appel à projet à mettre en place	Moyen/Long termes

Prise en compte de mélanges de substances (particules présentant différentes compositions chimiques ou différentes structures cristallographiques)	NON	Travail avec les fabricants d'instrumentation pour disposer de systèmes en mesure de mettre œuvre des approches corrélatives couplant microscopie électronique et méthodes d'identification à l'échelle de la particule unique (EDX Haute Résolution pour le volet chimie élémentaire et EBSD/RAMAN/TKD pour le volet structure cristallographique)	Moyen/Long termes
Considérer le D50	OUI	Faire évoluer le critère mentionné dans le registre R-Nano (actuellement Dm)	Court terme
Comment considérer les substances pour lesquelles le D50 est proche de 100 nm ?	NON	Proposer un outil pour évaluer l'incertitude associée à la médiane d'une distribution en fonction du type de distribution (gaussienne, log-normale) Question pour la recherche / Appel à projet à mettre en place	Moyen/Long termes
Accès plus large aux bonnes pratiques	OUI	Dissémination de bonnes pratiques à travers un webinaire, une journée dédiée et/ou le développement d'un e-learning et d'un guide dédié	Court terme
Démontrer la compétence des laboratoires	OUI	Mettre en place des comparaisons inter-laboratoires sur des substances représentatives à identifier comme cas d'étude	Moyen terme
		Développer une librairie d'échantillons de référence représentatifs pour lesquels l'homogénéité a été évaluée → à utiliser ensuite pour la qualification de méthode et/ou de laboratoires	Moyen terme
		Travailler à mettre en place un domaine d'activité « Nanomatériaux » dans le cadre du COFRAC	Moyen terme

NanoMesureFrance est une association à but non lucratif cofondée en Septembre 2022 par le LNE, France Chimie et la FEBEA*. Son ambition est de jouer le rôle de tiers de confiance quant à la production de données de caractérisation et d'essais pour les nanomatériaux afin de faciliter le dialogue entre l'ensemble des parties prenantes concernées (*producteurs & intégrateurs de nanomatériaux, fabricants d'instruments, prestataires de services, pouvoirs publics, acteurs académiques...*).

Les principales actions envisagées sont les suivantes :

- Fédérer les acteurs concernés par la caractérisation des nanomatériaux au sein d'un réseau accessible par un point d'entrée unique
- Favoriser des collaborations et faciliter l'accès à des moyens et expertises reconnus et qualifiés
- Mettre en place des actions de pré-normalisation des outils et méthodes pour répondre aux besoins identifiés parmi ses membres
- Apporter un cadre propice à la coordination des efforts français sur ces sujets tout en assurant la connexion avec des initiatives européennes et internationales clés (AFNOR, CEN, ISO, ASTM, VAMAS, OCDE, EURAMET...) pour mieux valoriser les positions françaises
- Partager des informations (veille technologique et scientifique, normes et documents de référence, évènements, opportunités des dispositifs de financement de la recherche) et des bonnes pratiques.

POUR PLUS D'INFORMATION

Site internet (temporaire) de l'association : <https://www.nanomesurefrance.fr>

LinkedIn : <https://www.linkedin.com/company/88045212>

Adhérer : <https://www.nanomesurefrance.fr/page/2018607-pourquoi-et-comment-adherer>

Contact : contact@nanomesurefrance.fr

* La création et la mise en place de l'Association NanoMesureFrance bénéficient du soutien de la Région Île-de-France et de l'État à travers la BPI dans le cadre du Plan d'Investissement d'Avenir « Filières »

