
**Nanotechnologies — Caractérisation des
nanoparticules dans les chambres
d'inhalation par exposition pour les
essais de toxicité par inhalation**

*Nanotechnologies — Characterization of nanoparticles in inhalation
exposure chambers for inhalation toxicity testing*

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 10808:2010](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/7160896d-59b8-400b-8eac-f7442615a049/iso-10808-2010)

[https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/7160896d-59b8-400b-8eac-
f7442615a049/iso-10808-2010](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/7160896d-59b8-400b-8eac-f7442615a049/iso-10808-2010)



PDF – Exonération de responsabilité

Le présent fichier PDF peut contenir des polices de caractères intégrées. Conformément aux conditions de licence d'Adobe, ce fichier peut être imprimé ou visualisé, mais ne doit pas être modifié à moins que l'ordinateur employé à cet effet ne bénéficie d'une licence autorisant l'utilisation de ces polices et que celles-ci y soient installées. Lors du téléchargement de ce fichier, les parties concernées acceptent de fait la responsabilité de ne pas enfreindre les conditions de licence d'Adobe. Le Secrétariat central de l'ISO décline toute responsabilité en la matière.

Adobe est une marque déposée d'Adobe Systems Incorporated.

Les détails relatifs aux produits logiciels utilisés pour la création du présent fichier PDF sont disponibles dans la rubrique General Info du fichier; les paramètres de création PDF ont été optimisés pour l'impression. Toutes les mesures ont été prises pour garantir l'exploitation de ce fichier par les comités membres de l'ISO. Dans le cas peu probable où surviendrait un problème d'utilisation, veuillez en informer le Secrétariat central à l'adresse donnée ci-dessous.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

[ISO 10808:2010](https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/7160896d-59b8-400b-8eac-f7442615a049/iso-10808-2010)

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/7160896d-59b8-400b-8eac-f7442615a049/iso-10808-2010>



DOCUMENT PROTÉGÉ PAR COPYRIGHT

© ISO 2010

Droits de reproduction réservés. Sauf prescription différente, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie et les microfilms, sans l'accord écrit de l'ISO à l'adresse ci-après ou du comité membre de l'ISO dans le pays du demandeur.

ISO copyright office
Case postale 56 • CH-1211 Geneva 20
Tel. + 41 22 749 01 11
Fax + 41 22 749 09 47
E-mail copyright@iso.org
Web www.iso.org

Publié en Suisse

Sommaire

Page

Avant-propos	iv
Introduction.....	v
1 Domaine d'application	1
2 Références normatives	1
3 Termes et définitions	1
3.1 Systèmes de mesure des particules	2
4 Méthode de contrôle de la substance d'essai	4
4.1 Principe	4
4.1.1 Exposition	4
4.1.2 Propriétés des particules	4
4.2 Préparation du système	4
4.3 Étude	5
5 Méthode de contrôle spécifique	6
5.1 Exigences relatives à la distribution de taille en nombre des particules et à la concentration massique	6
5.2 Mesurage de la distribution de taille en nombre des particules	6
5.3 Mesurage de la concentration massique	6
5.4 Chambre d'exposition par inhalation	7
6 Évaluation des résultats	7
7 Rapport d'essai	8
Annexe A (informative) Exemple de caractérisation de nanoparticules pour un essai de toxicité par inhalation	9
Bibliographie	17

Avant-propos

L'ISO (Organisation internationale de normalisation) est une fédération mondiale d'organismes nationaux de normalisation (comités membres de l'ISO). L'élaboration des Normes internationales est en général confiée aux comités techniques de l'ISO. Chaque comité membre intéressé par une étude a le droit de faire partie du comité technique créé à cet effet. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'ISO participent également aux travaux. L'ISO collabore étroitement avec la Commission électrotechnique internationale (CEI) en ce qui concerne la normalisation électrotechnique.

Les Normes internationales sont rédigées conformément aux règles données dans les Directives ISO/CEI, Partie 2.

La tâche principale des comités techniques est d'élaborer les Normes internationales. Les projets de Normes internationales adoptés par les comités techniques sont soumis aux comités membres pour vote. Leur publication comme Normes internationales requiert l'approbation de 75 % au moins des comités membres votants.

L'attention est appelée sur le fait que certains des éléments du présent document peuvent faire l'objet de droits de propriété intellectuelle ou de droits analogues. L'ISO ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié de tels droits de propriété et averti de leur existence.

L'ISO 10808 a été élaborée par le comité technique ISO/TC 229, *Nanotechnologies*.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10808:2010
<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/7160896d-59b8-400b-8eac-f7442615a049/iso-10808-2010>

Introduction

On assiste à une croissance très rapide du nombre de produits grand public issus des nanotechnologies contenant des nanoparticules d'argent, d'or, de carbone, d'oxyde de zinc, de dioxyde de titane et de silice. Ainsi, l'augmentation du nombre d'applications entraîne une augmentation de la population soumise à un risque d'exposition aux nanoparticules. Les travailleurs de l'industrie des nanotechnologies en particulier sont soumis à un risque d'exposition aux nanoparticules. Le public pourrait également être exposé dans le cas où des nanoparticules seraient émises par les produits finis. Bien que le dépistage de la toxicité par l'instillation de nanomatériaux fournisse des informations importantes, celui-ci ne représente pas une situation réelle d'exposition par inhalation et ne fournit pas les données requises pour une évaluation du risque à l'exposition par inhalation. De plus, bien que la toxicologie par inhalation utilisant des rats soit actuellement la norme, on tente de remplacer cette méthode désuète par un essai approprié aux êtres humains^[10].

La connaissance de la toxicité par inhalation de nanoparticules est un souci majeur pour assurer la bonne santé des travailleurs et des consommateurs. Pour effectuer des études de toxicité par inhalation de particules de nanodimensions, il est nécessaire de suivre la concentration, la taille et la répartition des nanoparticules dans la chambre d'inhalation. Les méthodes classiques de contrôle de particules fines ou grossières, par exemple la surveillance de la dose massique fondée sur le poids, sont considérées comme insuffisantes pour les nanoparticules car des paramètres nanospécifiques (surface spécifique, nombre de particules, etc.) pourraient être des déterminants critiques à surveiller.

La présente Norme internationale suggère un ensemble de contrôles au moyen d'une chambre d'essai de toxicité par inhalation comportant un système d'analyse de mobilité électrique (ADME) pour mesurer le nombre de particules, leur taille, leur distribution, une estimation de leur surface spécifique et de leur concentration massique, ainsi qu'un examen morphologique faisant intervenir la microscopie électronique en transmission (MET) ou la microscopie électronique par balayage (MEB), avec un analyseur à rayons X à dispersion d'énergie (MET-EDXA) pour la composition chimique.

La présente Norme internationale comporte également un contrôle classique de dose massique et d'autres contrôles physico-chimiques s'ils s'avèrent être des paramètres nécessaires pour la détermination de la toxicité. Cette méthode permet d'évaluer la surface spécifique des particules de nanodimensions, leur concentration massique, la distribution des particules, la composition et la dispersion, conduisant ainsi à une analyse efficace des résultats d'essais de toxicité par inhalation^{[13][17][18]}.

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

ISO 10808:2010

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/7160896d-59b8-400b-8eac-f7442615a049/iso-10808-2010>

Nanotechnologies — Caractérisation des nanoparticules dans les chambres d'inhalation par exposition pour les essais de toxicité par inhalation

1 Domaine d'application

La présente Norme internationale spécifie les exigences et donne les directives en termes de caractérisation des nanoparticules en suspension dans des chambres d'exposition par inhalation pour des études de toxicité par inhalation orientées vers la concentration massique, la distribution de taille, la concentration en nombre et la composition des particules.

2 Références normatives

Les documents de référence suivants sont indispensables pour l'application du présent document. Pour les références datées, seule l'édition citée s'applique. Pour les références non datées, la dernière édition du document de référence (y compris les éventuels amendements) s'applique.

ISO 10312, *Air ambiant — Détermination des fibres d'amiante — Méthode de microscopie électronique à transmission directe*

[ISO 10808:2010](#)

ISO 15900, *Détermination de la distribution granulométrique — Analyse de mobilité électrique différentielle pour les particules d'aérosol*

[f7442615a049/iso-10808-2010](#)

ISO/TS 27687, *Nanotechnologies — Terminologie et définitions relatives aux nano-objets — Nanoparticule, nanofibre et nanofeuillet*

OECD Test Guideline 403 (TG 403), *Acute Inhalation Toxicity*¹⁾

OECD Test Guideline 412 (TG 412), *Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study*¹⁾

OECD Test Guideline 413 (TG 413), *Subchronic Inhalation Toxicity: 90-Day Study*¹⁾

OECD Guidance Document 39 (GD 39), *Acute Inhalation Toxicity Testing*¹⁾

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions donnés dans l'ISO 15900 et l'ISO/TS 27687 ainsi que les suivants s'appliquent.

1) Publication de l'Organisation pour le développement et la coopération économique (OCDE).

3.1 Systèmes de mesure des particules

3.1.1

classificateur différentiel de mobilité électrique CDME

spectromètre de mobilité électrique différentielle
SMED

classificateur capable de sélectionner des tailles de particules d'aérosol à partir d'une distribution y pénétrant et de fournir en sortie les seules tailles sélectionnées

NOTE 1 Un CDME classe les particules d'aérosol en équilibrant la force électrique sur chaque particule placée dans un champ électrique avec sa force de traînée aérodynamique. Les particules classées ont des tailles différentes en raison du nombre de leurs charges électriques ainsi qu'une plage étroite de mobilité électrique, déterminée par les conditions de fonctionnement et les dimensions physiques du CDME.

NOTE 2 Adapté de l'ISO 15900:2009, définition 2.7.

3.1.2

système d'analyse de mobilité différentielle ADME

système utilisé pour mesurer la distribution en taille de particules d'aérosols submicrométriques consistant en un CDME, un dispositif de conditionnement de la charge électrique des particules (neutralisateur), des débitmètres, un détecteur de particules, différents systèmes de connexion (tubes), un ordinateur et un logiciel approprié

NOTE Adapté de l'ISO 15900:2009, définition 2.8.

3.1.3

compteur de particules de condensation CPC

appareil détectant les particules et pouvant être utilisé pour calculer la concentration en nombre de particules à partir des valeurs connues de débit dans le détecteur

NOTE 1 Les dimensions de la gamme de particules détectées sont habituellement inférieures à quelques centaines de nanomètres et supérieures à quelques nanomètres. Un CPC est un détecteur qu'il est possible d'utiliser avec un CDME.

NOTE 2 Dans certains cas, un compteur de particules de condensation peut également être appelé compteur de noyaux de condensation (CNC).

NOTE 3 Adapté de l'ISO 15900:2009, définition 2.5.

3.2

chambre d'inhalation chambre, tête seule, nez seul

système conçu pour exposer des animaux d'expérience à une substance d'essai inhalée pendant une durée et à une dose prédéterminées, soit par la méthode uniquement par le nez, soit par le mode d'exposition corps entier

NOTE 1 Le terme «nez seul» est synonyme de «tête seule» ou «museau seul».

NOTE 2 Adapté des lignes directrices de l'OCDE 403, 412 et 413.

3.3

système de génération de nanoparticules

dispositif destiné à créer un aérosol de nanoparticules avec une distribution de taille et une concentration contrôlées

3.4**zone de respiration**

endroit où respire l'animal d'expérience

NOTE 1 Pour un animal libre qui n'est pas enfermé dans une cage, cette zone comprend tout le volume de la chambre d'inhalation. Pour un animal dont la liberté de mouvement est réduite ou qui est enfermé en cage, elle est constituée de la plage de mouvements du nez de l'animal. Pour un animal masqué, elle est constituée du petit volume situé devant les narines.

NOTE 2 Le terme «zone de respiration» est utilisé pour s'assurer que les échantillons de l'atmosphère d'essai sont prélevés à l'endroit où respire l'animal. Une approche d'échantillonnage non souhaitable consisterait à obtenir des mesures de concentration en haut de la chambre d'inhalation, tandis que les animaux sont exposés dans la partie inférieure.

3.5**diamètre géométrique moyen****DGM**

mesure de la tendance centrale d'une distribution en taille de particules, utilisant le logarithme du diamètre des particules calculée pour l'ADME par

$$\ln(\text{DGM}) = \frac{\sum_{i=m}^n \Delta N_i \ln(d_i)}{N}$$

où

d_i est le diamètre au point milieu pour le canal de taille, i ;

N est la concentration totale;

ΔN_i est la concentration dans le canal, i ;

m est le premier canal;

n est le dernier canal.

NOTE Le DGM est normalement calculé à partir du nombre de particules et peut, si nécessaire, être fondé sur l'aire de surface ou sur le volume des particules avec une pondération appropriée.

3.6**écart type géométrique****GSD**

mesure de la largeur ou de l'étendue des tailles de particules, calculée pour l'ADME par

$$\ln(\text{GSD}) = \sqrt{\frac{\sum_{i=m}^n N_i [\ln d_i - \ln(\text{DGM})]^2}{N - 1}}$$

3.7**diamètre médian en nombre****CMD**

diamètre égal au DGM pour un comptage de particules, dans l'hypothèse d'une distribution logarithmique normale

NOTE La forme générale de la relation décrite dans l'ISO 9276-5 est:

$$\text{CMD} = x_{50,r} = x_{50,p} e^{(r-p)s^2}$$

où

e est la base du logarithme népérien, $e = 2,718\ 281\ 8$;

p est la dimensionnalité (type de quantité) d'une distribution, où

$p = 0$ est le nombre,

$p = 1$ est la longueur,

$p = 2$ est l'aire,

$p = 3$ est le volume ou la masse;

r est la dimensionnalité (type de quantité) d'une distribution, où

$r = 0$ est le nombre,

$r = 1$ est la longueur,

$r = 2$ est l'aire,

$r = 3$ est le volume ou la masse;

s est l'écart type de la distribution de masse volumique;

$x_{50,r}$ est la taille médiane des particules d'une distribution cumulée de dimensionnalité, r .

iTeh STANDARD PREVIEW
(standards.iteh.ai)

4 Méthode de contrôle de la substance d'essai

4.1 Principe

ISO 10808:2010

<https://standards.iteh.ai/catalog/standards/sist/7160896d-59b8-400b-8eac-f7442615a049/iso-10808-2010>

4.1.1 Exposition

Une caractérisation précise de l'exposition à la substance d'essai est essentielle pour une étude toxicologique par inhalation. L'objectif de la toxicologie par inhalation de nanoparticules est de déterminer une relation quantitative entre le résultat toxicologique observé et la mesure de la dose utilisée en termes de propriétés physiques et chimiques de la substance d'essai.

4.1.2 Propriétés des particules

Il convient de déterminer dans la mesure du possible les propriétés physiques et chimiques spécifiques des nanoparticules. Cependant, comme elles peuvent ne pas être connues *a priori*, il convient de déterminer le plus grand nombre de paramètres possible. La composition, les concentrations massiques et en nombre, la taille médiane et moyenne, la distribution de taille, la surface spécifique, la charge électrique, les propriétés de surface, l'hygroscopicité et la forme des nanoparticules peuvent constituer des paramètres importants pour la dosimétrie.

4.2 Préparation du système

4.2.1 Durant la mise en place du système générateur de nanoparticules et avant son interfaçage avec la ou les chambres d'exposition, il convient d'effectuer des mesurages pour vérifier la composition des particules de l'aérosol et la pureté, et pour déterminer la stabilité. Durant les essais d'exposition, il convient de procéder à des analyses en continu et/ou par intermittence, selon la méthode d'analyse, pour déterminer la cohérence de la distribution de taille des particules sans interrompre l'exposition par inhalation.

NOTE Un système générateur de nanoparticules constituées d'argent et d'autres métaux est décrit dans l'ISO 10801^[3].

4.2.2 Les chambres d'inhalation et le matériel associé doivent être préparés selon les lignes directrices de l'OCDE 403, 412 et 413.

4.2.3 Les chambres d'inhalation et le matériel associé doivent être préparés pour les études d'exposition aux nanoparticules.

NOTE 1 Les nanoparticules en aérosol peuvent se déposer sur les parois par diffusion brownienne et la taille des particules peut changer du fait de l'agrégation/agglomération. Ce processus de déposition dépend de la taille des particules, de la charge électrostatique, de la concentration en nombre de particules et du temps de séjour. Voir les textes des normes relatives à la technique des aérosols, Références [11], [19] et [20].

NOTE 2 Une neutralisation de charge pourrait être requise, en fonction de l'objectif de l'étude.

Si la distribution de charges est une exigence de la caractérisation, ce fait doit être spécifié et elle doit être mesurée lors de l'étude.

NOTE 3 Pour diminuer les pertes par dépôt, le transport des particules entre les différents appareils doit se faire avec des tubes conducteurs de longueur minimale.

4.2.4 La ou les chambres d'inhalation et le matériel associé, tels que les sondes d'échantillonnage et les collecteurs, doivent être caractérisés pour assurer la conformité avec les lignes directrices de l'OCDE 403, 412 et 413, afin de déterminer tout biais d'échantillonnage.

NOTE Les collecteurs d'échantillons d'air consistent en des tubes conducteurs, des électrovannes et/ou d'autres éléments requis pour acheminer des échantillons de chaque chambre vers l'équipement de surveillance en ligne.

4.2.5 Il convient que les instruments de mesure utilisés durant les essais d'inhalation soient étalonnés et/ou qu'ils fassent l'objet d'essais selon l'ISO 15900.

L'ADME est habituellement étalonné en usine et il convient de mentionner ce fait dans le rapport d'essai.

NOTE En outre, l'ADME doit également être systématiquement étalonné en cours d'utilisation.

4.3 Étude

4.3.1 L'étude doit être réalisée en suivant les lignes directrices de l'OCDE 403, 412, 413 et l'OCDE GD 39.

4.3.2 Durant la période d'exposition, il convient de maintenir les concentrations de la substance d'essai aussi constantes que possible et de les contrôler en continu et/ou par intermittence, selon la méthode d'analyse.

4.3.3 Un échantillonnage de la zone de respiration doit être effectué pour déterminer l'exposition.

4.3.4 Il convient de surveiller en continu le débit d'air dans l'alimentation et la ou les chambres pour attester la conformité avec les lignes directrices de l'OCDE 403, 412, 413 et avec l'OCDE GD 39.

Il convient d'utiliser des débitmètres pour déterminer si le paramètre se trouve entre les limites.

4.3.5 La température et l'humidité à l'intérieur de la chambre d'inhalation et aussi près que possible de la zone de respiration doivent être surveillées en continu.

Il convient d'utiliser des détecteurs de température et d'humidité avec capteurs pour déterminer si le paramètre se trouve entre les limites.

4.3.6 L'air extrait des chambres contenant des nanoparticules doit être traité par filtration appropriée et, si nécessaire ou approprié, par lavage chimique, avant d'être évacué dans l'atmosphère.