

Santé travail

Éléments de faisabilité pour un dispositif de surveillance épidémiologique des travailleurs exposés aux nanomatériaux intentionnellement produits

Sommaire

Abréviations	2
Résumé	3
1. Contexte	8
2. Définitions	9
3. Étendue du champ des nanomatériaux	11
4. Effets sur la santé suspectés	12
5. Caractérisation de l'exposition aux nanomatériaux	23
6. Identification des entreprises manipulant des nanomatériaux en France	25
7. Dispositifs existants pouvant permettre la surveillance épidémiologique des effets sur la santé d'une exposition aux nanomatériau	29
8. Programmes épidémiologiques envisagés dans d'autres pays	31
9. Étude exploratoire auprès des entreprises et des laboratoires	32
10. Les protocoles épidémiologiques pouvant être proposés	40
11. Le dispositif de surveillance proposé par l'InVS	50
12. Conclusion et recommandations	53
Références bibliographiques	55
Annexe - Synthèse des études épidémiologiques portant sur les travailleurs exposés aux noirs de carbone, aux silices amorphes et au dioxyde de titane	61

Éléments de faisabilité pour un dispositif de surveillance épidémiologique des travailleurs exposés aux nanomatériaux intentionnellement produits

Rédacteur

Odile Boutou-Kempf, Département santé travail (DST), Institut de veille sanitaire (InVS)

Ont contribué à l'étude de faisabilité et au rapport

Jean-Luc Marchand, Ellen Imbernon, DST, InVS

En collaboration avec le groupe présidé par Alfred Spira mis en place par l'Institut de recherche en santé publique (Iresp) :

Jean-Claude André, Centre national de la recherche scientifique

Daniel Bloch, Commissariat à l'énergie atomique

Jorge Boczkowski, Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

Patrick Brochard, Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement - LSTE, Bordeaux 2

Raphaël Chevallier, Direction générale du travail (DGT)

William Dab, Conservatoire national des arts et métiers

Mireille Fontaine, Direction générale de la santé

Marcel Goldberg, Inserm

Bertrand Honnert, Institut national de recherche et de sécurité (INRS)

Hélène Lacroix, Iresp

Danièle Luce, Inserm

Pascale Maisonneuve, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Patricia Malady, DGT

Francine Marano, Université Paris 7

Rachel Nadif, Inserm

Jean-Claude Pairon, Centre hospitalier intercommunal de Créteil

Anca Radauceanu, INRS

Nathalie Thieriet, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Olivier Witschger, INRS

Remerciements pour leur relecture attentive à Jorge Boczkowski, Rachel Nadif et Anca Radauceanu.

Abréviations

¹³C	Particule ultrafine de carbone
Actnano	Action collective transrégionale nanomatériaux
ADN	Acide désoxyribonucléique
Afsset	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail*
ALD	Affection de longue durée
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
Carsat	Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail
CNDP	Commission nationale du débat public
CES	Centre d'examen de santé
CIPR	Commission internationale de protection radio-biologique
Circ	Centre international de recherche sur le cancer
Cisme	Centre interservices de santé et de médecine du travail en entreprise
DEMM	Débit expiratoire maximal médian
DGS	Direction générale de la santé
DGT	Direction générale du travail
DST	Département santé travail
ECG	Électrocardiogramme
Elpi	Electrical low pressure impactor
IC	Intervalle de confiance
INRS	Institut national de recherche et de sécurité
InVS	Institut de veille sanitaire
Iresp	Institut de recherche en santé publique
ISO	Organisation internationale de normalisation
MnO	Oxyde de manganèse
NanOEH	Nanotechnology – Occupational and Environmental Health
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NTC	Nanotube de carbone
OCDE	Organisation de coopération et de développement économique
OR	Odds-ratio
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PNN	Polynucléaire neutrophile
RR	Risque relatif
SMR	Standardized Mortality Ratio
Sniiram	Système national d'informations interrégimes de l'assurance maladie
TiO₂	Dioxyde de titane
Vems	Volume expiratoire maximal seconde
Vlep	Valeur limite d'exposition professionnelle
VME	Valeur moyenne d'exposition

* Depuis le 1^{er} juillet 2010, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) et l'Afsset ont fusionné pour créer l'Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

Résumé

Les nanomatériaux connaissent dans le monde un essor industriel rapide et important. En effet, divisée à l'échelle nanométrique, la matière acquiert des propriétés physiques ou chimiques nouvelles liées à l'augmentation de la surface spécifique et à l'apparition d'effets quantiques. Ce développement industriel s'accompagne d'interrogations sur les risques potentiels pour la santé humaine. Dans cette perspective, la Direction générale de la santé (DGS) a interrogé l'Institut de recherche en santé publique (Iresp) sur la faisabilité d'un dispositif de surveillance des effets sur la santé d'une exposition professionnelle aux nanomatériaux intentionnellement produits. En réponse à cette saisine, l'Iresp a mis en place une action concertée s'appuyant sur un groupe de travail pluridisciplinaire composé de chercheurs et de professionnels issus de l'université, des organismes de recherche et des différentes agences de sécurité sanitaire. Le groupe a confié à l'Institut de veille sanitaire (InVS) l'élaboration d'un protocole de surveillance des personnes exposées professionnellement aux nanomatériaux intentionnellement produits. L'InVS a été confirmé dans cette mission par un courrier de la DGS et de la Direction générale du travail (DGT).

DÉFINITIONS RETENUES

Pour élaborer sa réflexion, l'InVS s'est basé sur les définitions suivantes. L'échelle nanométrique est définie comme étant approximativement comprise entre 0 et 100 nm. Les nano-objets présentent une, deux ou trois dimensions externes dans l'échelle nanométrique et désignent tout aussi bien les nanoparticules que les nanofibres ou les nanofilms. Les nanomatériaux sont composés pour tout ou partie de nano-objets, ce qui leur confère des propriétés améliorées ou spécifiques de l'échelle nanométrique. Les nanomatériaux sont dits intentionnellement produits ou manufacturés si la finalité du procédé industriel est bien la fabrication de nanomatériaux. L'agrégation des particules primaires nanométriques met en jeu des liaisons de forte intensité alors que l'agglomération est basée sur des forces de plus faible intensité.

DIVERSITÉ DES NANOMATÉRIAUX

Le terme nanomatériaux recouvre une très grande variété de matériaux puisqu'il inclut aussi bien les nano-objets eux-mêmes (sous forme de poudre, d'aérosol, de suspensions ou de films) que des matériaux massiques nanochargés (incluant des nano-objets) ou encore des matériaux nanostructurés en surface ou en volume. La grande variabilité des nano-objets en termes de composition chimique, de forme, de taille, de niveau d'agrégation ou d'agglomération, d'état cristallin, de charge électrique, de porosité ou de traitement de surface ajoute encore à la diversité des matériaux. Selon que les nanomatériaux se présentent sous forme de matériaux massiques, sous forme de suspension liquide ou encore sous forme de poudre, les circonstances d'exposition des travailleurs sont différentes. La manipulation de poudre de nano-objets constitue la situation d'exposition professionnelle la mieux documentée à ce jour.

EFFETS SUR LA SANTÉ SUSPECTÉS

Afin de bâtir un dispositif de surveillance épidémiologique adapté, il est indispensable d'identifier les événements de santé devant faire l'objet d'un recueil d'information. S'il existe des études épidémiologiques ayant étudié les risques sanitaires liés à une exposition à des matériaux tels que le noir de carbone, les silices amorphes ou encore le dioxyde de titane, aucune ne s'est clairement attachée à étudier l'effet de leur forme nanométrique. Concernant des nanomatériaux émergents tels que les nanotubes de carbone ou les fullerènes, aucune étude épidémiologique n'existe à ce jour. Afin de tenter de cibler les événements de santé devant faire l'objet d'une surveillance, on a donc eu recours aux résultats d'études toxicologiques (cinétique des particules dans l'organisme, étude des effets à court et à long terme) et d'études expérimentales chez l'homme (étude des effets à court terme). Les études épidémiologiques portant sur les effets de la pollution atmosphérique particulaire ont également été retenues puisque l'analyse de la littérature scientifique fait apparaître une convergence de la problématique des effets sur la santé de la pollution atmosphérique particulaire avec celle des nanomatériaux. Un certain nombre d'arguments issus des études toxicologiques laissent en effet à penser qu'une grande partie des effets sur la santé liés à la pollution atmosphérique particulaire serait due aux particules les plus fines de diamètre inférieur à 100 nm.

L'inhalation constitue la principale voie de pénétration dans l'organisme des aérosols de nano-objets. Au niveau de l'arbre respiratoire, les nano-objets pourraient être impliqués dans la genèse d'une inflammation pulmonaire et systémique, l'induction ou l'aggravation de pathologies respiratoires chroniques comme l'asthme ou les broncho-pneumopathies chroniques obstructives et l'exacerbation des symptômes respiratoires qui leur sont associés, l'augmentation de la fréquence des infections pulmonaires, l'apparition d'une fibrose voire même d'un cancer pulmonaire. De façon plus spécifique, les nanotubes de carbone, du fait de leur similitude de forme avec les fibres d'amiante, pourraient être à l'origine du développement de plaques pleurales et de mésothéliomes de la plèvre.

La littérature toxicologique décrit la possibilité d'une translocation des nanoparticules à travers la barrière alvéolo-capillaire dans la circulation sanguine ouvrant ainsi l'accès à la plupart des organes et des systèmes de l'organisme. Si ce phénomène paraît quantitativement peu important et variable selon les caractéristiques chimiques et physiques des matériaux considérés, un effet direct des nano-objets sur des organes situés à distance des poumons peut théoriquement être envisagé. En outre, les études toxicologiques décrivent pour certaines nanoparticules une possibilité d'accéder directement aux structures cérébrales par migration le long des axones des nerfs olfactifs, de la muqueuse nasale au bulbe olfactif.

Parallèlement, les études épidémiologiques documentent un effet de la pollution atmosphérique particulaire sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire. L'atteinte du système cardiovasculaire peut se manifester par une modification du rythme cardiaque, un dysfonctionnement du système nerveux autonome, une modification de la tension artérielle et du tonus vasculaire, une altération de la coagulation, une dysfonction endothéliale et une progression de l'athérosclérose. En termes de pathologies, l'exposition à la pollution atmosphérique particulaire est associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques, de thromboses, d'arythmies cardiaques, d'insuffisance cardiaque ou encore d'arrêt cardiaque. En synthèse, s'il semble très important d'orienter le dispositif de surveillance sur le suivi des pathologies pulmonaires et cardiovasculaires, il est indispensable que celui-ci conserve un caractère généraliste en permettant le suivi d'événements de santé affectant d'autres organes ou appareils tels que le foie, les reins, le système nerveux central, le système reproducteur, etc.

CARACTÉRISATION DE L'EXPOSITION AUX NANOMATÉRIAUX

Dans le cadre de la mise en place d'un dispositif de surveillance, si une évaluation qualitative ou semi-quantitative de l'exposition est envisageable, l'évaluation quantitative est plus difficile à mettre en œuvre du fait des incertitudes actuelles relatives à la métrologie des aérosols de nano-objets. La concentration en masse classiquement utilisée jusqu'à présent pour évaluer l'exposition aux poussières en milieu professionnel décrit mal l'exposition aux objets de taille nanométrique. Les études toxicologiques suggèrent une meilleure adéquation de métriques telles que la concentration en nombre ou la concentration en surface. Or, ces nouvelles métriques ne sont pas spécifiques puisqu'elles mesurent aussi bien le nano-objet d'intérêt que les particules ultrafines constitutives du bruit de fond ambiant. Si des méthodes et des appareillages permettent aujourd'hui de mesurer la concentration en nombre et la concentration en surface, seuls quelques laboratoires de recherche sont capables de les mettre en œuvre et de les interpréter. En outre, la tendance naturelle des nano-objets à s'agréger ou à s'agglomérer nécessite de définir l'échelle de taille des objets sur laquelle les mesures doivent être réalisées.

IDENTIFICATION DES ENTREPRISES MANIPULANT DES NANOMATÉRIAUX EN FRANCE

L'identification des travailleurs susceptibles d'être exposés à des aérosols de nano-objets passe nécessairement par le repérage des entreprises impliquées dans la fabrication, la formulation ou l'utilisation de nanomatériaux. Une étude de filière entreprise par l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) a permis d'identifier précisément les entreprises productrices de nano-objets et les principaux secteurs d'activité concernés par leur utilisation. On ne dispose cependant pas d'un recensement exhaustif des entreprises utilisatrices. À l'avenir, la loi n°2010-788 du 12 juillet 2010 portant engagement national pour l'environnement prévoit que les personnes fabricant, important ou distribuant des substances à l'état nanoparticulaire doivent déclarer à l'autorité administrative l'identité, les quantités et les usages de ces substances, ainsi que leurs entreprises clientes. Cette disposition est de nature à favoriser le recensement des travailleurs dans l'objectif d'une surveillance épidémiologique.

ÉTUDE EXPLORATOIRE AUPRÈS DES ENTREPRISES

Afin d'apporter des éléments permettant de construire un dispositif de surveillance épidémiologique des travailleurs susceptibles d'être exposés aux nanomatériaux et d'en apprécier la faisabilité, il était utile d'entrer en relation avec des entreprises, des organismes de recherche ou des laboratoires produisant ou manipulant des nanomatériaux et de visiter les sites concernés. Dans cet objectif, une sélection des nano-objets a été réalisée sur la base des informations disponibles : quantités fabriquées en France et prévisions de développement de la production, données toxicologiques disponibles, choix de la France dans le cadre des programmes de parrainage des essais toxicologiques de nanomatériaux soutenus par l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE), éléments de perception sociale. Le choix s'est finalement porté sur quatre nano-objets que sont les nanotubes de carbone, le dioxyde de titane nanométrique, le noir de carbone et les silices amorphes.

Pour chacun des quatre nano-objets sélectionnés, une entreprise de production a été contactée et toutes ont accepté le principe d'un échange avec l'InVS et d'une visite de site. Un site de recherche et développement du secteur public et un laboratoire de recherche ont également été visités. Concernant les utilisateurs, sur trois entreprises des secteurs cosmétique et pneumatique contactées, une seule a accepté de recevoir l'InVS.

À l'issue des échanges et des visites réalisées, il est possible de distinguer trois groupes d'entreprises :

- les entreprises du secteur public ou privé actives en matière de recherche et développement travaillant sur des nanomatériaux émergents et notamment sur les nanotubes de carbone. L'exposition apparaît peu probable (fabrication ou manipulation en circuit fermé, port d'équipements de protection individuelle adaptés...) et la collaboration à un dispositif de surveillance épidémiologique semble aller de soi ;
- les entreprises du secteur privé produisant du noir de carbone, des silices amorphes, du dioxyde de titane nanométrique. La fabrication est ancienne (une cinquantaine d'années pour le noir de carbone et la silice précipitée, une vingtaine d'année pour le dioxyde de titane nanométrique). L'exposition à des formes agrégées et agglomérées de nano-objets est probable et la collaboration à un dispositif de surveillance envisageable ;
- les entreprises du secteur privé utilisatrices de nano-objets. Dans les échanges avec ces entreprises, la définition des nanomatériaux est au cœur des discussions. Il est difficile de se prononcer en termes de probabilité d'exposition puisqu'un seul site industriel a pu être visité. La collaboration à un dispositif de surveillance s'annonce complexe.

Quel que soit le type d'entreprise considérée, les industriels rencontrés annoncent un nombre de travailleurs susceptibles d'être exposés aux nanomatériaux généralement peu élevé. Ces derniers bénéficient le plus souvent d'une surveillance médicale renforcée qui n'est cependant pas spécifique de leur possible exposition à des objets de taille nanométrique.

DISPOSITIF DE SURVEILLANCE PROPOSÉ PAR L'INVS

Après étude des différents protocoles épidémiologiques possibles et des données existantes, l'InVS propose la mise en place d'un dispositif de surveillance épidémiologique à deux volets avec, d'une part, une étude de cohorte prospective et, d'autre part, la conduite d'enquêtes transversales répétées. L'étude de cohorte prospective poursuivra des objectifs de surveillance et pourra secondairement servir de base à la mise en œuvre d'études poursuivant des objectifs de recherche spécifiques. Elle sera limitée à quelques nanomatériaux prioritaires et nécessitera la collaboration des entreprises. Il est prévu à terme de disposer pour ce volet d'une évaluation quantitative des expositions grâce à une collaboration étroite entre l'INRS et l'InVS. De façon tout à fait complémentaire à l'étude de cohorte, les études transversales répétées répondraient uniquement à un objectif de surveillance et s'intéresseraient à l'ensemble des nanomatériaux. Elles s'appuieraient sur les services de santé au travail adhérents au Centre interservices de santé et de médecine du travail en entreprise (Cisme) qui mène actuellement une action visant à aider les médecins du travail à repérer les travailleurs susceptibles d'être exposés aux nanomatériaux. Elles devraient permettre d'inclure des travailleurs souvent peu concernés par les études épidémiologiques que sont les sous-traitants et les salariés des petites et moyennes entreprises. Le protocole des enquêtes transversales répétées dépend étroitement de l'adhésion des médecins du travail à cette action, des données qu'ils auront recueillies et de leur standardisation, il n'est pas développé dans ce rapport.

La mise en place d'une cohorte de travailleurs exposés devra permettre d'exercer un suivi généraliste des éventuels effets sur la santé à moyen et long terme d'une exposition professionnelle aux nanomatériaux. Elle servira, en outre, de source afin de faciliter la mise en place d'études *ad hoc* explorant des hypothèses de recherche spécifiques. L'absence d'hypothèse forte sur les risques potentiels pour la santé humaine d'une exposition aux nanomatériaux et les

nombreuses incertitudes inhérentes au projet invitent à adopter une démarche pragmatique et à proposer initialement un dispositif de surveillance **simple** mais **évolutif**. Le suivi sanitaire sera orienté sur la surveillance des effets respiratoires et cardiovasculaires mais conservera un caractère **généraliste**.

Dans un premier temps et dans un souci d'opérationnalité, le champ d'investigation sera restreint aux seuls travailleurs exposés à des poudres de nano-objets (y compris celles incluant des formes agrégées et agglomérées). La cohorte s'intéressera aux travailleurs potentiellement exposés aux quatre nano-objets définis comme prioritaires dans le cadre de l'étude exploratoire : les nanotubes de carbone, le noir de carbone, les silices amorphes et le dioxyde de titane nanométrique. Le champ d'étude pourra être élargi secondairement à d'autres circonstances d'exposition et d'autres types de matériaux.

Un protocole par étape peut être proposé. La première étape consistera à créer un enregistrement de travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux. Cet enregistrement est considéré comme correspondant à la phase d'inclusion dans la cohorte. Cette étape nécessite d'être individualisée dans le protocole dans la mesure où elle impliquera la collaboration de nombreuses entreprises et où elle apportera des informations nécessaires à la finalisation des étapes ultérieures du protocole. L'enregistrement devra être ouvert et s'enrichir au fil du temps de nouveaux travailleurs. Il s'accompagnera d'un recueil d'informations permettant d'évaluer qualitativement et semi-quantitativement l'exposition (secteur d'activité, profession, descriptif des tâches réalisées, fréquence, durée, etc.). Les informations seront mises à jour à intervalle de temps régulier. Un suivi des causes de décès sera instauré, constituant dès la première étape un dispositif de surveillance *a minima*. Le lancement du dispositif d'enregistrement de travailleurs se fera sur une période initiale de trois ans. Aux États-Unis, la mise en place d'enregistrement de travailleurs exposés fait l'objet d'une recommandation du National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH).

La seconde étape comportera différents volets avec la mise en place d'un suivi de santé passif basé sur l'interrogation des bases de données médico-administratives (Sniiram, PMSI), la valorisation des données médicales en provenance des services de santé au travail, le développement d'un suivi de santé actif par questionnaire individuel et une évaluation quantitative des expositions basée sur des campagnes de mesure dans les entreprises. Le protocole de cette seconde étape sera finalisé au cours des trois prochaines années, soit parce qu'il nécessite des développements complémentaires (suivi passif et suivi actif par questionnaire), soit parce qu'il s'appuie sur des informations issues de l'enregistrement de travailleurs (valorisation des données médicales issues des services de santé au travail, choix de la stratégie métrologique pour l'évaluation quantitative des expositions).

Dans l'objectif de faciliter la mise en place d'études *ad hoc* explorant des hypothèses de recherche spécifiques, les chercheurs du groupe Iresp ont évoqué l'intérêt de la constitution d'une bibliothèque et de la mise en œuvre d'exams médicaux cliniques standardisés et d'exams paracliniques ciblés. Ce suivi qui peut se révéler très lourd pose néanmoins de nombreuses questions d'ordre éthique, économique et opérationnel et il est prématuré de se positionner définitivement sur ce sujet. La nécessité de mettre en place ce type d'outil de surveillance et de recherche sera reconsidérée ultérieurement à la lumière des informations issues de l'enregistrement de travailleurs et de l'évolution des connaissances en matière épidémiologique et toxicologique.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

En conclusion, il est tout à fait opportun de doter au plus tôt la France d'un dispositif permettant d'adopter une position de veille sanitaire en lien avec l'exposition aux nanomatériaux bien qu'aucune hypothèse précise ne permette aujourd'hui de cibler avec précision la surveillance. Cet outil doit d'emblée être conçu dans l'optique de permettre la veille épidémiologique et de faciliter la recherche épidémiologique dans le domaine.

Bien qu'animé par un souci d'opérationnalité, il s'agit d'un projet ambitieux puisqu'il nécessite de fédérer et de collaborer avec un grand nombre d'entreprises.

La proposition de mise en place d'un dispositif de surveillance des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux intentionnellement produits invite à préciser le rôle respectif de l'InVS et des organismes de recherche. Dans la mesure où il n'existe pas d'études épidémiologiques documentant les risques pour la santé humaine associés à la forme nanométrique d'un matériau, le dispositif de surveillance proposé par l'InVS a pour mission de soulever des hypothèses et s'inscrit en amont de la recherche épidémiologique. Il s'agit d'une posture nouvelle dans le domaine de la surveillance des risques professionnels, qui consiste à surveiller d'éventuels événements anormaux non spécifiques dans une population de travailleurs exposés.

Le travail de synthèse effectué dans le cadre de ce rapport a permis de dégager un certain nombre de pistes de recherche en épidémiologie dont pourraient s'emparer des équipes spécialisées. Des études épidémiologiques portant sur les effets à court terme d'une exposition professionnelle aux nanomatériaux recourant à des marqueurs précoces d'effet sanitaire pourraient être proposées dès à présent. De la même façon, la conduite d'études de cohortes rétrospectives étudiant les causes de décès chez les travailleurs ayant été exposés au dioxyde de titane ou au noir de carbone et silices amorphes permettraient de mieux documenter la question. Des appels à projet de recherche pourraient être orientés dans ce sens.

1. Contexte

Les nanotechnologies connaissent un essor industriel rapide et important à l'échelle mondiale. Un rapport de la Commission européenne paru en 2006 prévoyait ainsi un décollage économique des nanotechnologies à compter de 2010 avec, en 2015, un marché mondial susceptible d'atteindre les 3 700 milliards d'euros [1]. En France, en 2006, deux rapports ont alerté les pouvoirs publics et la société civile sur la dangerosité potentielle des nanomatériaux. Il s'agit du rapport du Comité de prévention et de précaution de mai 2006 et de celui de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) de juillet 2006 [2,3]. En 2007, la Direction générale de la santé (DGS) a demandé à l'Institut de recherche en santé publique (Iresp) d'évaluer la faisabilité d'un dispositif de surveillance des effets sur la santé d'une exposition professionnelle aux nanomatériaux intentionnellement produits. En réponse à cette saisine, l'Iresp a mis en place une action concertée baptisée "Risques pour la santé des nanotechnologies", s'appuyant sur un groupe de travail pluridisciplinaire composé de chercheurs et de professionnels de la santé au travail issus de l'université, des organismes de recherche et des différentes agences de sécurité sanitaire. Le groupe a confié à l'Institut de veille sanitaire (InVS) l'élaboration d'un protocole de surveillance des personnes exposées professionnellement aux nanomatériaux intentionnellement produits. L'InVS a été confirmé dans cette mission par un courrier de la DGS et de la DGT. Pour effectuer ce travail, un épidémiologiste chargé de projet a été recruté par l'InVS en mai 2008.

Dans un second rapport datant de juillet 2008, l'Afsset évoque la nécessité de créer un enregistrement des personnes potentiellement exposées aux nanomatériaux et d'examiner la faisabilité d'une veille sanitaire des travailleurs exposés [4]. Plus récemment, en janvier 2009, le Haut Conseil de la santé publique a recommandé la constitution d'une cohorte de travailleurs potentiellement exposés aux nanoparticules [5].

Dès les premières réunions du groupe de travail de l'Iresp, devant l'absence de travaux épidémiologiques portant sur les risques sanitaires éventuels associés à la production et à l'utilisation de nanomatériaux, il a été estimé qu'il était utile de proposer dès à présent un dispositif de surveillance des personnes exposées professionnellement aux nanomatériaux intentionnellement produits. En raison du caractère émergent de cette problématique, la constitution d'une cohorte prospective de travailleurs a tout naturellement été évoquée. Cette cohorte était envisagée comme un outil de surveillance pouvant secondairement être utile à la recherche en épidémiologie. Une articulation avec la cohorte professionnelle généraliste multiprofession multisecteur Coset était proposée. La constitution d'une bibliothèque était dès le départ souhaitée par les chercheurs du groupe de travail de l'Iresp afin d'explorer les hypothèses de recherche susceptibles de se faire jour au fil du temps.

L'objectif de ce rapport est d'explorer la faisabilité d'un dispositif de surveillance des personnes potentiellement exposées professionnellement aux nanomatériaux intentionnellement produits.

Le présent rapport commence par faire le point sur les définitions afférentes au champ des nanomatériaux et décrit la grande variabilité des nanomatériaux actuellement sur le marché ou susceptibles d'y accéder prochainement. Afin d'élaborer les grandes lignes d'un protocole de surveillance épidémiologique, une synthèse des principales connaissances scientifiques disponibles aujourd'hui sur les effets sanitaires suspectés d'une exposition aux nanomatériaux et sur la métrologie des aérosols nanoparticulaires est proposée. Le rapport décrit ensuite les sources d'informations disponibles pour dresser le panorama des entreprises produisant, utilisant ou transformant des nanomatériaux sur le territoire français. Dans le cadre d'une étude exploratoire, plusieurs entreprises ou laboratoires œuvrant dans le champ des nanomatériaux ont été contactés, certains ayant accepté que des échanges avec l'InVS et des visites de site soient organisés. L'ensemble des informations recueillies sont ensuite analysées afin d'en tirer les conséquences en termes d'orientation du dispositif de surveillance épidémiologique susceptible d'être proposé.

2. Définitions

Malgré la publication récente par l'Organisation internationale de normalisation (ISO) d'une spécification technique (ISO/TS 27687:2008) portant sur la terminologie des nano-objets, les définitions dans le domaine des nanotechnologies ne sont pas encore totalement consensuelles et opérationnelles. Il s'agit néanmoins d'un document technique provisoire qui, dans les trois ans suivant sa publication, doit faire l'objet de discussions au sein de la communauté scientifique avant de devenir une norme.

2.1 L'ÉCHELLE NANOMÉTRIQUE

D'après la spécification technique ISO/TS 27687:2008, l'échelle nanométrique est définie comme approximativement comprise entre 1 et 100 nm.

2.2 LES NANO-OBJETS

D'après la spécification technique de l'ISO, les nano-objets présentent une, deux ou trois dimensions externes dans l'échelle nanométrique. Parmi les nano-objets, sont distingués :

- les nanoparticules : ce sont des nano-objets dont les trois dimensions externes sont dans l'échelle nanométrique ;
- les nanofilms : ce sont des nano-objets ayant une dimension externe dans l'échelle nanométrique, les deux autres dimensions dépassant significativement l'échelle nanométrique ;
- les nanofibres : ce sont des nano-objets avec deux dimensions externes similaires dans l'échelle nanométrique, l'autre dimension dépassant significativement l'échelle nanométrique. Parmi les nanofibres, on peut distinguer :
 - les nanotubes : ce sont des nanofibres creuses,
 - les nanobâtonnets : ce sont des nanofibres solides,
 - les nanofils : ce sont des nanofibres semi-conductrices ou conductrices de l'électricité ;
- les points quantiques : ce sont des nanoparticules cristallines ayant des propriétés dépendant de la taille liées à un effet de confinement quantique des états électroniques.

En France, les définitions retenues par l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) sont assez proches de celles recommandées par l'ISO [6]. L'INRS désigne sous le terme de nano-objets, des objets (particules, fils, fibres, tubes, films, etc.) dont une dimension au moins est inférieure à 100 nm. Les principaux nano-objets sont :

- les nanoparticules ou particules ultrafines. Ce sont des nano-objets plus ou moins sphériques dont aucune dimension (diamètre, longueur, largeur, épaisseur) n'est supérieure à 100 nm. Les nanoparticules peuvent se présenter sous forme de poudre, de suspension, de solution ou de gel ;
- les nanofils, nanofibres, nanotubes. Ce sont des nano-objets longilignes dont une dimension, la longueur, est supérieure à 100 nm mais dont le diamètre varie entre 1 et 100 nm ;
- les nanofilms, nanocouches et nanorevêtements. Ce sont des nano-objets plats dont deux dimensions, la longueur et la largeur, sont supérieures à 100 nm mais dont l'épaisseur varie entre 1 et 100 nm.

2.3 LES NANOMATÉRIAUX

Aucune définition des nanomatériaux n'est donnée dans le document technique de l'ISO ISO/TS 27687:2008. Un second document de spécification technique concernant les nanomatériaux est en cours d'élaboration (ISO/TS 12921).

D'après l'INRS, les nanomatériaux sont des matériaux composés pour tout ou partie de nano-objets qui leur confèrent des propriétés améliorées ou spécifiques de l'échelle nanométrique. Les nanomatériaux peuvent être regroupés en quatre catégories :

- les nano-objets utilisés en tant que tels. Ils peuvent se présenter sous forme de poudre, d'aérosol, de suspension liquide ou de films ;

- les matériaux nanochargés ou nanorenforcés. Ce sont des matériaux qui incorporent des nano-objets dans une matrice organique ou minérale afin de leur apporter une nouvelle fonctionnalité ou d'en modifier les propriétés mécaniques, optiques, magnétiques ou thermiques ;
- les matériaux nanostructurés en surface. Ces matériaux sont recouverts d'un revêtement de surface constitué soit de nanoparticules soit d'une ou plusieurs nanocouches, permettant de doter la surface de propriétés (hydrophilie, résistance à l'érosion, résistance à l'abrasion, etc.) ou de fonctionnalités nouvelles (adhérence, dureté, aspect, etc.) ;
- les matériaux nanostructurés en volume. Ces matériaux possèdent une structure intrinsèque nanométrique (hétérogénéité de composition, porosité, réseau nanocristallin, etc.) qui leur confère des propriétés physiques particulières. Les nano-objets sont, dans ce cas, constitutifs du matériau massif.

Les nanomatériaux peuvent être intentionnellement produits. On les appelle également nanomatériaux manufacturés. Ils peuvent également être générés de façon non intentionnelle par des procédés dont la finalité n'est pas la production de nano-objets mais dont la mise en œuvre en génère. C'est le cas des processus de combustion qui engendrent la production de particules de taille nanométrique souvent appelées particules ultrafines. Enfin, il faut mentionner qu'il existe des nano-objets d'origine naturelle provenant des réactions photochimiques, des éruptions volcaniques, des feux de forêt et de l'érosion [7].

2.4 LES AGGLOMÉRATS ET LES AGRÉGATS

Une définition des agglomérats et des agrégats est donnée dans le document de spécification technique de l'ISO paru en août 2008.

Les agglomérats résultent de l'assemblage de particules et/ou d'agrégats par des liaisons de faible intensité (type force de Van der Waals), de sorte que la surface externe résultante est similaire à la somme des surfaces de chacune des composantes.

Les agrégats résultent de l'assemblage de particules par des liaisons de forte intensité (type liaison covalente) ou par fusion de sorte que la surface externe résultante est significativement plus petite que la somme des surfaces de chacune des composantes.

Malgré de nombreux efforts de normalisation, il n'existe pas encore de consensus réel sur la définition des différents termes relatifs au champ des nanomatériaux. On retiendra néanmoins que l'échelle nanométrique est définie comme étant approximativement comprise entre 1 et 100 nm. Selon s'ils présentent une, deux ou trois dimensions dans l'échelle nanométrique, les nano-objets seront appelés nanoparticules, nanofibres ou nanofilms. Le terme de nanomatériaux recouvre des matériaux composés pour tout ou partie de nano-objets ce qui leur confèrent des propriétés améliorées ou spécifiques de l'échelle nanométrique. L'agrégation des particules primaires nanométriques met en jeu des liaisons de forte intensité alors que l'agglomération est basée sur des forces de plus faible intensité.

3. Étendue du champ des nanomatériaux

L'appellation nanomatériaux recouvre une grande diversité de matériaux. Cette diversité est liée aux différentes caractéristiques que sont :

- le type de nanomatériaux et l'état sous lequel ils se trouvent : comme énoncée précédemment, l'appellation nanomatériaux recouvre aussi bien les nano-objets en tant que tels (sous forme de poudre, d'aérosol, de suspension ou de film) que des matériaux massiques nanochargés ou encore nanostructurés en surface ou en volume ;
- la composition chimique des nano-objets : en ne ciblant que les seuls nanomatériaux produits à fort tonnage et ceux promis à un développement industriel dans un avenir proche, l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) recense 14 nanomatériaux différents dont l'étude toxicologique est prioritaire ;
- la forme des nano-objets : pour une même composition chimique, différentes formes d'objets nanométriques peuvent être produites. C'est notamment le cas de l'oxyde de zinc qui peut être synthétisé à l'échelle nanométrique sous de très nombreuses formes (particules, fils, tubes, anneaux, spirales, hélices, etc.) [8] ;
- la taille des nano-objets : au sein même de l'échelle nanométrique, différentes tailles d'objets sont susceptibles d'être synthétisées ;
- le niveau d'agrégation ou d'agglomération : les industriels commercialisent fréquemment toute une gamme de nano-objets adaptés aux différents usages possibles qui correspondent à des caractéristiques de taille, de surface et de niveaux d'agrégation ou d'agglomération bien définies ;
- la forme cristalline : certains nano-objets sont amorphes, d'autres ont une structure cristalline. C'est ainsi que le noir de carbone est composé de carbone amorphe alors que les nanotubes de carbone ont une structure cristalline. Le dioxyde de titane existe sous deux formes cristallines différentes : la variété anatase et la variété rutile ;
- la charge électrique : les nano-objets peuvent être neutres ou porteurs d'une charge positive ou négative ;
- la porosité : la surface des nano-objets peut être lisse ou présenter des nanoporosités ce qui contribue à augmenter la surface spécifique des matériaux considérés ;
- les revêtements de surface : les revêtements de surface peuvent modifier de façon radicale les propriétés physico-chimiques des nano-objets. Ils sont ainsi susceptibles de rendre un objet hydrophobe alors qu'il est naturellement hydrophile ou *vice versa* ;
- la fonctionnalisation : des groupements fonctionnels peuvent être greffés à la surface des nano-objets de façon à en modifier les propriétés physiques ou chimiques ;
- les impuretés : dans le cas des nanomatériaux intentionnellement produits, les impuretés sont pour la plupart des résidus issus de la synthèse. Les nanotubes de carbone contiennent ainsi très souvent des résidus métalliques, les métaux étant utilisés pour catalyser la croissance des tubes.

À cette grande variété de nanomatériaux, correspondent autant de situations d'exposition professionnelle et de modalités d'interaction avec le vivant. Les nanomatériaux poudreux exposent principalement les travailleurs par inhalation d'aérosol nanoparticulaire généré par les opérations de manipulation des poudres (broyage, transvasement, pesage, mélange, pulvérisation, etc.). La manipulation des nanomatériaux sous forme liquide, bien que moins exposante que la manipulation des poudres, peut conduire à une aérosolisation sous forme de gouttelettes susceptibles de se déshydrater et d'atteindre l'arbre respiratoire des travailleurs. Les opérations d'usinage, de découpe, d'abrasion, de meulage des nanomatériaux massiques peuvent théoriquement générer une exposition des travailleurs par voie respiratoire mais cela n'a jamais été étudié précisément jusqu'à maintenant [9]. Les études expérimentales chez l'animal montrent que l'ensemble des caractéristiques des nanomatériaux citées ci-dessus semblent de nature à influencer l'apparition d'effets toxiques [10].

Le champ des nanomatériaux est très étendu et recouvre une grande diversité de matériaux et de situations d'exposition différentes. Dans le cadre d'un dispositif de surveillance des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux du fait de leur activité professionnelle, il est inévitable de restreindre le dispositif épidémiologique à un petit nombre de nanomatériaux.

4. Effets sur la santé suspectés

4.1 LES SOURCES DE DONNÉES DISPONIBLES

Pour bâtir un dispositif de surveillance épidémiologique, il est indispensable de chercher à identifier les paramètres et événements de santé devant faire l'objet d'un recueil d'informations. Il est donc nécessaire d'anticiper les possibles effets sur la santé d'une exposition aux nanomatériaux à partir des connaissances disponibles en toxicologie, expérimentation humaine et épidémiologie.

- Les études toxicologiques portant sur les nanomatériaux sont extrêmement nombreuses. Il s'agit pour la plupart d'études à court terme portant sur la survenue d'effets aigus. Si les expérimentations les plus récentes utilisent l'inhalation, la voie d'exposition la plus fréquemment utilisée est l'instillation intratrachéale, plus rarement l'aspiration pharyngée. Dans les études expérimentales, les animaux peuvent être exposés à deux types de nano-objets :
 - des nano-objets manufacturés et dispersés, mis en suspension ou aérosolisés. Ils sont, en général, désignés par leur dénomination commerciale. Ainsi, le Printex® 90 désigne du noir de carbone fabriqué par la société Degussa® dont le diamètre des particules primaires est de 14 nm. Si l'agent dispersant permet *a priori* de dissocier les agglomérats, il n'a pas d'effet sur les agrégats. Les animaux sont donc exposés à des agrégats de nano-objets. L'utilisation d'un agent dispersant est, par ailleurs, susceptible de modifier la surface des nano-objets et donc leurs propriétés physiques et chimiques,
 - des nano-objets générés par un dispositif expérimental *in situ*. L'animal se situe au plus près de la source d'émission des nanoparticules. Il est donc susceptible d'être exposé à des nano-objets isolés.

Si leurs résultats sont difficilement extrapolables à l'homme (particularités anatomiques et physiologiques des différentes espèces animales, exposition des animaux à des doses élevées, voies d'administration court-circuitant les barrières naturelles de l'organisme), les études toxicologiques constituent néanmoins une source d'information intéressante pour cibler les organes et les effets à surveiller dans le cadre d'un dispositif de surveillance de la santé des travailleurs exposés professionnellement aux nanomatériaux. Elles permettent par ailleurs d'étayer les mécanismes physio-pathologiques ayant cours dans l'apparition des maladies.

- Les études expérimentales chez l'homme : il existe dans la littérature scientifique un certain nombre d'études dans lesquelles des nanomatériaux ont été administrés par inhalation à des hommes en bonne santé ou modérément asthmatiques. Il s'agit le plus souvent d'études en *cross-over* de petite taille (de 5 à 56 personnes) portant sur une exposition aiguë à des niveaux proches de la concentration en particules ultrafines observée en milieu urbain et s'intéressant à la survenue d'effets à court terme. La plupart des études publiées utilisent des aérosols de nanoparticules de carbone générés *in situ* par un dispositif expérimental.
- Les études épidémiologiques : étant donné le caractère récent du développement industriel des nanotechnologies, il n'existe pas à l'heure actuelle d'études épidémiologiques portant sur une exposition professionnelle aux nanomatériaux émergents. Cependant, l'analyse de la littérature scientifique fait apparaître une convergence de la problématique des effets sur la santé de la pollution atmosphérique avec celle des nanomatériaux. En effet, un certain nombre d'arguments issus des études toxicologiques laissent à penser qu'une grande partie des effets sur la santé liés à la pollution atmosphérique particulaire seraient dus aux particules les plus fines (particules ultrafines de diamètre inférieur à 100 nm) [11]. Les particules ultrafines de la pollution atmosphérique sont essentiellement issues de processus de combustion. En milieu urbain, elles proviennent principalement de la combustion du carburant dans les véhicules à moteur diesel et, dans une moindre mesure, dans les véhicules à essence. Elles sont pour la plupart constituées d'un cœur de carbone amorphe (suie) sur lequel sont adsorbés des composés organiques (carburant non consommé, huile de lubrification, hydrocarbures aromatiques polycycliques) et inorganiques (sulfates et métaux). Les particules ultrafines de la pollution atmosphérique sont donc apparentées aux nanomatériaux du fait de leur taille mais ont une nature chimique différente. L'adsorption à la surface des particules ultrafines de composés tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques ou les métaux est un facteur susceptible d'accentuer encore les effets toxiques possiblement liés à la taille. Contrairement aux particules ultrafines de la pollution atmosphérique, les nanomatériaux intentionnellement produits ont une granulométrie et une composition chimique contrôlées. Des nanomatériaux tels que le dioxyde de titane ou le noir de carbone nanoparticulaire sont fréquemment utilisés comme particules modèles dans les études toxicologiques pour explorer les mécanismes physiopathologiques permettant d'expliquer les effets de la pollution atmosphérique particulaire observés dans les études épidémiologiques. Ces expérimentations se justifient de par l'absence de toxicité connue du matériau sous sa forme massive, son caractère insoluble ou faiblement soluble et la réponse stéréotypée de l'organisme face aux agressions

extérieures. Les études épidémiologiques portant sur les effets de la pollution atmosphérique particulaire fournissent par conséquent un cadre conceptuel intéressant pour l'étude des risques potentiels encourus par l'homme lors d'une exposition aux nanomatériaux. Dans le domaine de la pollution atmosphérique, il est indispensable de différencier les effets à court terme (observés dans un délai allant jusqu'à une semaine après l'exposition) des effets à long terme. Les effets à court terme sont étudiés dans des études épidémiologiques de type série chronologique ou étude de panel alors que ce sont les études de cohorte qui permettent d'objectiver les effets à long terme de la pollution atmosphérique.

- Un certain nombre de matériaux produits depuis longtemps et dont on se rend compte aujourd'hui qu'ils peuvent au moins en partie répondre à la définition de nanomatériaux ont fait l'objet d'études épidémiologiques. Il s'agit particulièrement du noir de carbone, des silices amorphes et, dans une moindre mesure, de l'oxyde de titane. La plupart des études épidémiologiques concernées sont antérieures à l'émergence de la problématique des effets sur la santé des nanomatériaux. Elles n'ont donc pas été bâties pour tester l'hypothèse d'un lien entre le matériau sous sa forme nanométrique et la survenue d'événements de santé. Les études épidémiologiques portant sur des travailleurs exposés au noir de carbone, aux silices amorphes et au dioxyde de titane sont décrites en annexe de ce rapport.

4.2 LES EFFETS SUR LE SYSTÈME RESPIRATOIRE

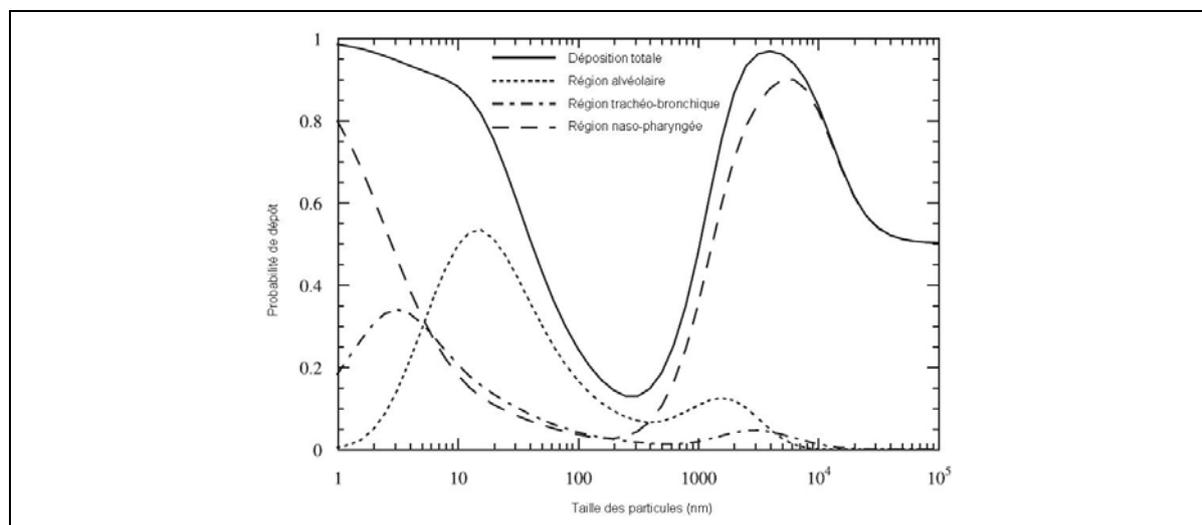
Chez les travailleurs, l'inhalation constituant la principale voie d'accès des nanomatériaux dans l'organisme, les poumons sont un organe à surveiller naturellement chez les personnes exposées professionnellement.

4.2.1 Fraction de déposition pulmonaire des nanomatériaux

Afin d'évaluer les doses internes de radionucléides, la Commission internationale de protection radio-biologique (CIPR) a mis au point des modèles prédictifs permettant d'estimer la fraction de l'aérosol particulaire se déposant dans les poumons et dans les différentes régions de l'arbre respiratoire [12]. La figure 1 décrit la probabilité de déposition dans les régions naso-pharyngée, trachéo-bronchique et alvéolaire prédites par le modèle de la CIPR, selon la taille des particules. On constate qu'après inhalation de particules nanométriques, la fraction de déposition pulmonaire totale est d'autant plus élevée que le diamètre des particules diminue. Les nanoparticules sont susceptibles d'atteindre les alvéoles pulmonaires mais, du fait des mouvements de diffusion brownienne, elles se déposent également tout au long de l'arbre respiratoire dans le nez, la bouche, le larynx, le pharynx, la trachée et les bronches. Les effets varient néanmoins selon la taille. On constate que les particules ayant un diamètre compris entre 10 et 20 nm atteignent préférentiellement les alvéoles pulmonaires alors que les plus petites (de diamètre inférieure à 5 nm) se déposent plus particulièrement dans la région naso-pharyngienne et la région trachéo-bronchique.

FIGURE 1

Probabilité de déposition des particules inhalées dans les régions naso-pharyngée, trachéo-bronchique et alvéolaire selon la taille des particules



Source : CIPR, 1994 [12].

La fraction de déposition respiratoire totale a également été mesurée chez l'homme après inhalation de particules ultrafines de carbone (^{13}C) (diamètre médian de 23 nm). Elle est élevée chez des sujets au repos et en bonne santé (66 %) et augmente en cas d'exercice physique peu intense (83 %) et chez des personnes asthmatiques modérées (76 %) [13,14]. Lors d'un exercice physique modéré, la fraction de déposition respiratoire totale des nanoparticules est plus importante que celle prédite par les modèles comme celui de la CIPR [13,14]. L'expérimentation confirme également que la fraction de déposition respiratoire totale est d'autant plus grande que la taille des particules diminue [13,14].

4.2.2 Temps de rétention dans les poumons des nanomatériaux

La durée de présence des particules inhalées dans les poumons conditionne probablement leur toxicité potentielle. Les processus de clairance pulmonaire mettent en jeu des mécanismes différents selon s'il s'agit de matériaux solubles ou non dans les liquides biologiques [7]. Les matériaux insolubles ou peu solubles sont éliminés par translocation physique vers d'autres compartiments de l'organisme alors que les matériaux solubles se dissolvent chimiquement dans les liquides biologiques. Les processus de clairance pulmonaire sont beaucoup plus lents pour les particules insolubles que pour les particules solubles. Dans les voies aériennes supérieures, l'ascenseur muco-ciliaire permet le transport des particules insolubles ou peu solubles des poumons vers le tractus gastro-intestinal. Dans les voies aériennes inférieures, les particules insolubles ou peu solubles sont phagocytées par les macrophages. Après phagocytose, les particules peuvent être dissoutes chimiquement par action des enzymes lysosomales ou véhiculées par les macrophages le long des voies aériennes vers l'ascenseur muco-ciliaire ou à travers l'épithélium alvéolaire vers les ganglions lymphatiques pulmonaires. En cas d'exposition aérienne prolongée, les macrophages bénéficient de l'aide des polynucléaires neutrophiles de la circulation sanguine [7].

Le temps de séjour des particules ultrafines dans les poumons apparaît particulièrement long [15]. Ainsi, chez l'homme, les nanoparticules de carbone persisteraient dans les poumons pendant plus de trois jours [16]. Des études menées chez le rat ont comparé les effets d'une exposition par inhalation à des particules fines (250 nm) et ultrafines (20 nm) de dioxyde de titane [17,18]. Une altération des fonctions des macrophages alvéolaires (capacités de phagocytose et de migration) a été notée, plus prononcée avec les particules les plus fines [17,18]. Ces observations ont été reproduites après administration intratrachéale de particules fines et ultrafines de dioxyde de titane et de noir de carbone chez le rat [19]. Des études *in vitro* sur des cultures de macrophages alvéolaires montrent une inhibition de la phagocytose pour de fortes doses de noir de carbone nanoparticulaire [20]. Plusieurs auteurs suggèrent que les particules de taille inférieure à 100-200 nm sont susceptibles d'échapper à la phagocytose par les macrophages alvéolaires et qu'elles disparaîtraient rapidement de la lumière des voies aériennes pour pénétrer dans l'interstitium bronchique [15,17,18,21]. Elles seraient capturées par les cellules, par un mécanisme passif et rapide, non spécifique, par interaction adhésive ou utilisation de pores [22-24]. Les particules les plus fines pourraient notamment pénétrer dans des cellules qui ne sont pas spécialisées dans la phagocytose comme les hématies [22] ou les neurones [25]. Elles pourraient ensuite circuler dans le cytoplasme de la cellule sous forme libre (sans être incluses dans une membrane d'endocytose) et avoir un accès direct aux différents composants intracellulaires, augmentant ainsi les possibilités d'interaction avec les protéines, organelles et noyau de la cellule [22,23].

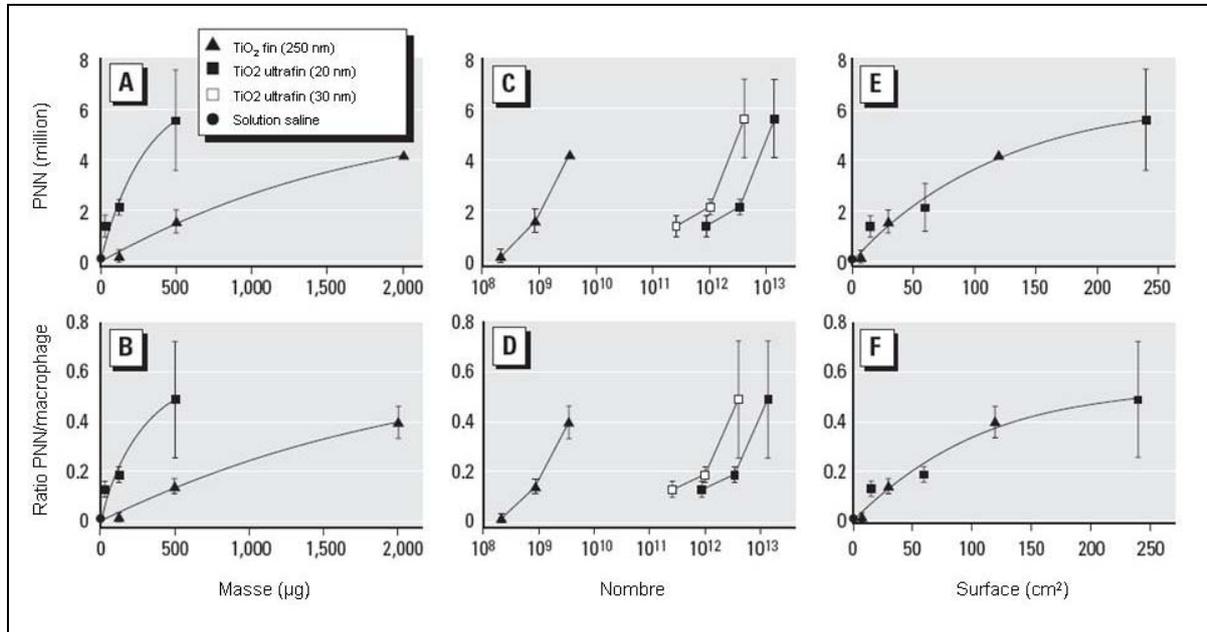
4.2.3 Effets pulmonaires observés dans les études toxicologiques

Une inflammation pulmonaire est habituellement observée avec les nanotubes de carbone monofeuillet [26-28], les nanotubes de carbone multifeuillet [29,30], le noir de carbone [31-33], le dioxyde de titane [17-19;34-37], la silice [38] et le polystyrène [39,40]. Chez les rongeurs exposés à des nanotubes de carbone mono ou multifeuillet, l'inflammation s'accompagne parfois de la survenue de granulomes [26-28;30]. De l'emphysème pulmonaire a été observé suite à une instillation intratrachéale unique de dioxyde de titane chez des souris [41].

Chez le rat, les effets inflammatoires apparaissent plus marqués pour des particules ultrafines de dioxyde de titane (diamètre de 20 nm) administrées par inhalation que pour des particules fines (diamètre de 250 nm) [17,18]. Le dioxyde de titane, qu'il soit nanométrique ou pigmentaire, ayant été administré à une même concentration en masse, ces résultats laissent à penser que la concentration en masse n'est pas une métrique pertinente pour évaluer la toxicité biologique des nanoparticules [32,33]. Une corrélation a été recherchée entre l'intensité des effets inflammatoires pulmonaires (mesurée à travers le nombre de polynucléaires neutrophiles dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire et le ratio polynucléaires neutrophiles sur macrophages) et trois métriques différentes que sont la concentration en masse, la concentration en nombre et la concentration en surface (figure 2). On remarque que les métriques de masse et de nombre sont toutes deux liées à la réponse inflammatoire mais que pour ces deux métriques, les relations dose-réponse évoluent différemment selon la taille des particules. Seule la métrique de surface permet d'avoir une vision intégrée des effets inflammatoires des particules administrées quelles que soient leur taille et leur concentration en masse.

I FIGURE 2 I

Réponse inflammatoire dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire 24 heures après instillation de particules fines (~250 nm) et ultrafines (20-30 nm) de dioxyde de titane (TiO₂) : relations entre différentes métriques de dose (masse des particules (A, B), nombre (C,D) et surface (E,F)) et différentes métriques de réponse inflammatoire (nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) (A,C,E) et ratio du nombre de PNN sur le nombre de macrophages (B,D,F))



Source : Oberdörster et al., 2007 [33].

Des expérimentations similaires ont été menées avec du noir de carbone fin (Arosperse® 15 V ; taille des particules primaires : 206 nm) et ultrafin (Printex® 90 ; taille des particules primaires : 14 nm) instillé par voie intra-trachéale à des rats [42]. Les réponses pulmonaires inflammatoires et cytotoxiques ont été étudiées en lien avec les métriques de masse et de surface. Selon les indicateurs de réponse inflammatoire ou cytotoxiques utilisés, il faut une dose en masse 65 à 130 fois plus élevée de noir de carbone fin que de noir de carbone ultrafin pour obtenir un effet similaire. En revanche, exprimée en surface, la dose nécessaire pour avoir un effet inflammatoire ou cytotoxique analogue est du même ordre de grandeur pour les noirs de carbone fin et ultrafin. Dans la même publication, l'effet du noir de carbone ultrafin a par ailleurs été comparé à celui du dioxyde de titane ultrafin (Aeroxide® TiO₂ P25 ; taille des particules primaires : 21 nm ; mélange à 80 % de forme anatase et 20 % de forme rutile) [42]. Pour une même concentration en surface, l'effet inflammatoire pulmonaire est plus important pour le dioxyde de titane ultrafin que pour le noir de carbone ultrafin.

Les études *in vitro* portant sur des lignées cellulaires pulmonaires (cellules épithéliales bronchiques, macrophages) observent également des effets inflammatoires avec des nanomatériaux comme le noir de carbone [43] ou le dioxyde de titane [43,44].

Chez les rongeurs, plusieurs nanomatériaux sont également susceptibles d'induire des fibroses pulmonaires comme les nanotubes de carbone monofeuillet [27,45,46], les nanotubes de carbone multifeuillet [30,47], le noir de carbone [48], le dioxyde de titane [17,18] ou la silice [38].

L'induction de stress oxydant est objectivée soit par le dosage d'espèces réactives de l'oxygène, soit par l'apparition de lésions de peroxydation des lipides, des protéines ou de l'acide désoxybonucléique (ADN), soit par la baisse des réserves anti-oxydantes. Plusieurs études animales observent l'apparition de stress oxydant en lien avec une exposition au fullerène C₆₀ [49], aux nanotubes de carbone monofeuillet [27,47,50] au noir de carbone [51] ou au dioxyde de titane [37]. Les études *in vitro* documentent également la survenue de stress oxydant après incubation des cellules avec des nanotubes de carbone monofeuillet [52-54] des nanotubes de carbone multifeuillet [52], du noir de carbone [43], ou du dioxyde de titane [44]. L'induction de stress oxydant a été observée de façon répétée et cohérente pour un grand nombre de nanomatériaux et peut sans doute être considérée comme un mécanisme pathologique générique commun à la presque totalité des nanomatériaux [55].

Des troubles de la fonction respiratoire et une diminution de la clairance pulmonaire des bactéries ont été observés chez des souris exposées par aspiration pharyngée à des nanotubes de carbone monofeuillet [56]. Au vu de ces résultats, les auteurs formulent l'hypothèse d'une possible augmentation de la susceptibilité aux infections pulmonaires des populations exposées [56]. Un état d'immunodépression systémique a par ailleurs été objectivé chez des souris après 14 jours d'exposition par inhalation à des nanotubes de carbone multifeuillet [57].

Les études sur les effets à long terme sont peu nombreuses. Plusieurs études de cancérogénicité ont cependant été menées chez des rongeurs exposés par inhalation à des particules nanométriques de noir de carbone (Printex® 90 Degussa®, diamètre des particules primaires de 14 nm ou Elftex®-12). L'étude menée sur des souris ne montre pas d'augmentation de tumeurs du tractus respiratoire [58]. En revanche, une augmentation statistiquement significative de l'incidence de cancer du poumon et de l'incidence de tumeurs bénignes et malignes du poumon a été observée dans les études portant sur des rats femelles [58-61]. L'induction expérimentale de cancer du poumon chez des rongeurs a conduit le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) à classer le noir de carbone en catégorie 2B (cancérogène possible pour l'homme) [62].

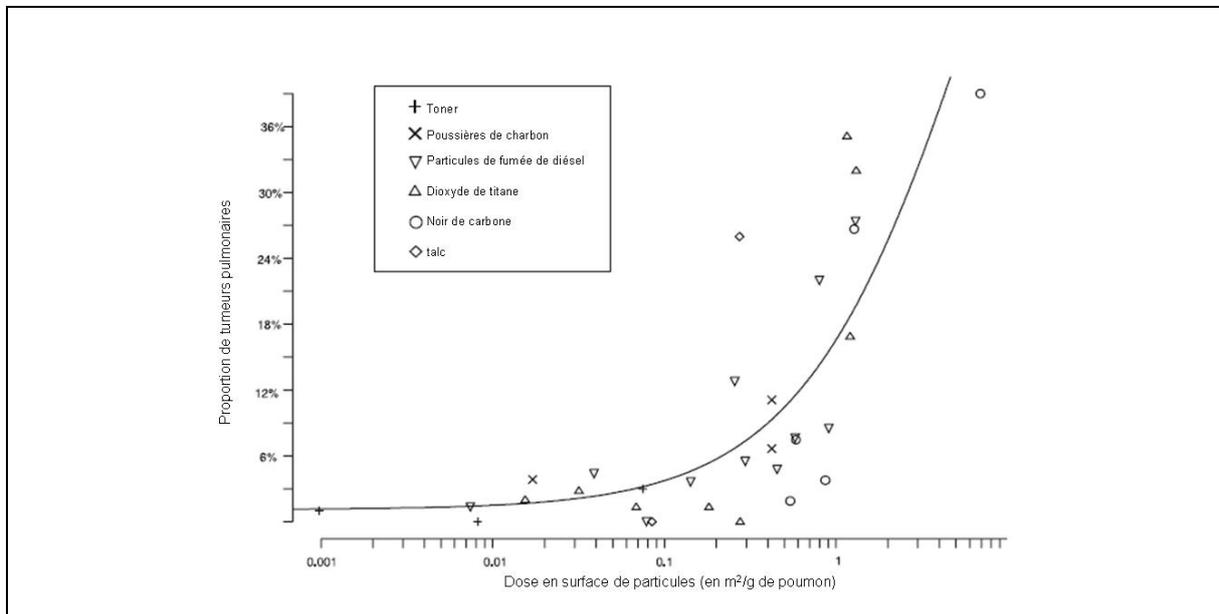
De la même façon, des études au long cours ont été menées chez des rongeurs exposés par inhalation à des nanoparticules de dioxyde de titane (P25 Degussa®, diamètre des particules primaires de 21 nm). Une augmentation dose-dépendante de la fréquence de tumeurs pulmonaires bénignes et malignes a été décrite chez les rats mais pas chez les souris [58]. Une exposition chronique au dioxyde de titane pigmentaire (taille des particules primaires comprises en 200 et 300 nm) par inhalation ou instillation intratrachéale est également associée au développement de tumeurs du poumon chez le rat mais pas chez le hamster et la souris [62]. En 2006, ces éléments ont amené le Circ à reconsidérer le classement du dioxyde de titane et à le faire passer de la catégorie 3 (inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme) à la catégorie 2B (cancérogène possible pour l'homme) [62]. De nombreuses études *in vitro* ont testé le caractère génotoxique des nanoparticules de dioxyde de titane à travers leur caractère mutagène (test d'Ames, test de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase), leur aptitude à induire des lésions chromosomiques (test du micronoyau repérant un effet clastogène) et des cassures de la double hélice d'ADN (test des comètes) [63]. Un effet génotoxique a été observé dans quatre études sur les sept analysées dans l'article. Les effets génotoxiques pourraient s'exercer directement ou indirectement *via* l'inflammation ou le stress oxydant [63]. Dans une expérimentation publiée récemment, des souris ont été exposées à des nanoparticules de dioxyde de titane (P25 Degussa®, diamètre des particules primaires de 21 nm) en suspension dans l'eau de boisson durant cinq jours [63]. Des effets clastogènes et génotoxiques, des lésions oxydatives de l'ADN et une inflammation ont été observés *in vivo* chez les souris traitées. En outre, chez les souris gravides, une augmentation de la fréquence des délétions de l'ADN a été objectivée chez le fœtus.

La figure 3 synthétise les résultats de dix études chez le rat portant sur la survenue de tumeurs pulmonaires suite à l'inhalation chronique de différents types de particules (toner, poussières de charbon, particules de fumées de diesel, dioxyde de titane, noir de carbone et talc). Tout comme pour l'inflammation pulmonaire, une relation est observée entre la proportion de tumeurs pulmonaires et la dose de particules administrée exprimée en surface [10].

Les nanotubes de carbone présentent des caractéristiques physiques proches de celles des fibres d'amiante avec un rapport d'élongation (longueur sur diamètre) supérieur à 3 ou 5. Cette ressemblance a conduit les toxicologues à étudier la toxicité potentielle des nanotubes de carbone sur les cellules mésothéliales par injection intrapéritonéale de nanotubes de carbone chez des souris. Des effets inflammatoires (augmentation des polynucléaires neutrophiles et des protéines dans le liquide de lavage péritonéal), des granulomes et des macrophages géants ont été observés après injection intrapéritonéale unique de nanotubes de carbone multifeuillet longs (longueur supérieure à 20 µm) [64]. Dans une étude de cancérogénèse, 25 semaines après une injection intrapéritonéale, 87,5 % des souris traitées par des nanotubes de carbone multifeuillet ont développé des mésothéliomes contre 77,8 % des souris traitées par des fibres d'amiante [65]. Un article très récent montre que chez des souris exposées par inhalation durant six heures, les nanotubes de carbone multifeuillet gagnent l'espace sous-pleural et induisent une fibrose sous-pleurale [66]. Des lésions de l'ADN ont été par ailleurs observées dans une étude *in vitro* sur des cultures de cellules mésothéliales [67].

I FIGURE 3 I

Relation entre la proportion de tumeurs pulmonaires (toutes les tumeurs incluant les kystes kératinisants à cellules squameuses) et la dose de particules exprimée en surface : données issues d'études expérimentales portant sur des rats exposés par inhalation chronique à différents types de particules



Source : Maynard et Kuempel, 2005 [10].

4.2.4 Effets pulmonaires observés dans les études expérimentales chez l'homme

Quelques études expérimentales humaines se sont intéressées aux effets respiratoires d'une exposition aiguë à un aérosol particulaire de taille nanométrique. Elles ont porté sur des particules nanométriques de carbone [68] et d'oxyde de zinc [69]. La plus grosse étude porte sur des personnes non fumeuses en bonne santé ou asthmatiques modérées, au repos ou en activité physique modérée, avec une exposition aléatoire à de l'air filtré ou à des particules ultrafines de carbone administrées à des concentrations massiques de 10, 25 et 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ [68]. Chaque groupe d'expérimentation était constitué de 12 à 16 sujets, soit un total de 56 personnes exposées durant deux heures toutes les trois semaines selon un schéma en cross-over. L'étude a observé peu d'effets que ce soit sur les symptômes respiratoires, la fonction respiratoire ou l'inflammation des voies aériennes. Les seules modifications significatives concernent la dose la plus élevée (50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) et la fonction respiratoire avec une diminution du débit expiratoire maximal médian et une réduction de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone. On note également une augmentation du nombre de macrophages alvéolaires chez les personnes asthmatiques modérées. L'interprétation privilégiée par les auteurs est celle d'un phénomène de vasoconstriction pulmonaire peu marqué. La seconde étude a comparé les effets d'une exposition à des particules fines (260 nm) et ultrafines (40 nm) d'oxyde de zinc administrées à une même concentration massique (500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) à 12 personnes en bonne santé [69]. Que ce soit pour les particules fines ou ultrafines, aucun effet n'a été observé ni sur les marqueurs d'inflammation pulmonaire et systémique ni sur les paramètres de la fonction ventilatoire. Les résultats de ces deux études sont à mettre en parallèle avec ceux des études expérimentales humaines portant sur l'exposition à des fumées de soudage, à des fumées de moteur diesel ou à l'aérosol atmosphérique ambiant [70-74]. Dans ces études, aucun effet sur les symptômes respiratoires ou sur la fonction respiratoire n'a été observé après exposition de volontaires à des fumées de soudage d'oxyde de magnésium [72], à des particules diesel [74] ou à l'aérosol atmosphérique ambiant [75]. En revanche, une inflammation pulmonaire et/ou systémique a été objectivée en lien avec une exposition à des fumées de soudage d'oxyde de zinc [70,71], à des particules diesel [73,74] et à l'aérosol atmosphérique ambiant [75] mais pas suite à une exposition à des fumées de soudage d'oxyde de magnésium [72].

4.2.5 Effets pulmonaires observés dans les études épidémiologiques portant sur les effets sanitaires de la pollution atmosphérique

À court terme, l'exposition à la pollution atmosphérique est associée à un certain nombre d'événements cliniques tels que la survenue et l'aggravation de symptômes respiratoires touchant les voies aériennes hautes et basses, l'accélération de la progression et l'exacerbation de pathologies respiratoires chroniques de type broncho-pneumopathie chronique obstructive et asthme, l'augmentation de la fréquence des infections respiratoires et la mortalité par pathologies respiratoires [76,77]. Une modification de paramètres biologiques, physiologiques ou structurels est également observée en lien avec une exposition à court terme telle qu'une réduction des volumes expiratoires forcés et des flux, la libération de médiateurs de l'inflammation pulmonaire ou systémique et de stress oxydant ainsi qu'un remodelage des voies aériennes [76,77].

Une exposition à long terme à la pollution atmosphérique s'accompagne d'une réduction de la croissance pulmonaire chez les enfants, d'une altération de la fonction des petites voies aériennes et de la survenue de bronchites chroniques [76]. Une petite augmentation du risque de cancer du poumon est également évoquée mais la persistance de phénomènes de confusion résiduelle liée au tabagisme ne peut être écartée [77]. L'exposition chronique à la pollution atmosphérique particulaire pourrait aussi être à l'origine du déclenchement de la maladie asthmatique et pas uniquement un facteur précipitant ou aggravant les crises d'asthme [76,78].

L'inhalation constitue la principale voie de pénétration dans l'organisme des aérosols de nano-objets. Au niveau de l'arbre respiratoire, les nano-objets pourraient être impliqués dans la genèse d'une inflammation pulmonaire et systémique, l'induction ou l'aggravation de pathologies respiratoires chroniques comme l'asthme ou les broncho-pneumopathies chroniques obstructives et l'exacerbation des symptômes respiratoires qui leur sont associés, l'augmentation de la fréquence des infections pulmonaires, l'apparition d'une fibrose voire même d'un cancer pulmonaire. De façon plus spécifique, les nanotubes de carbone, du fait de leur similitude de forme avec les fibres d'amiante, pourraient être à l'origine du développement de plaques pleurales et de mésothéliome de la plèvre.

4.3 LES EFFETS SUR LES ORGANES SECONDAIRES

4.3.1 Translocation dans la circulation sanguine

Le passage de la barrière alvéolo-capillaire pourrait permettre aux nanomatériaux d'atteindre la plupart des organes secondaires et d'exercer des effets pathogènes au-delà de l'appareil respiratoire. L'étude de la translocation des nanomatériaux des poumons dans la circulation sanguine a fait l'objet d'un certain nombre d'études expérimentales chez l'animal et chez l'homme.

4.3.1.1 Translocation systémique dans les études expérimentales chez l'animal

Dans une étude chez le rat exposé par voie intratrachéale à des nanoparticules faiblement solubles d'iridium (diamètre médian de 15 et 80 nm), moins de 1 % des particules ont atteint la circulation sanguine, la translocation systémique était toutefois dix fois plus élevée pour les particules les plus fines (15 nm). Les particules ont ensuite diffusé rapidement dans le foie, la rate, les reins, le cœur et le cerveau et se sont accumulées de façon préférentielle dans le foie et la rate [79]. Dans cette expérimentation, l'absorption par le tractus gastro-intestinal n'était vraisemblablement pas à l'origine de la diffusion systémique.

Chez le rat exposé par inhalation à des particules ultrafines de ¹³C insolubles (20-29 nm), un passage rapide et substantiel des nanoparticules dans la circulation sanguine a été observé avec accumulation dans le foie [80]. Étant donné la nature de l'expérimentation, il est possible que l'absorption gastro-intestinale ait contribué à cette translocation systémique aux côtés du passage à travers la barrière alvéolo-capillaire.

Les particules élémentaires d'argent présentent la particularité de se dissoudre très lentement dans les liquides biologiques. Une étude a comparé la translocation systémique de particules élémentaires d'argent après inhalation ou instillation intratrachéale [24]. L'aérosol était composé majoritairement de particules primaires de diamètre compris entre 4 et 10 nm alors que dans la solution pour instillation intratrachéale, les particules d'argent se présentaient majoritairement sous forme d'agglomérat de plus de 100 nm de diamètre. Après inhalation, les particules d'argent se sont rapidement transportées dans le sang. Dans le foie, les reins, la rate, le cerveau et le cœur, de faibles concentrations d'argent ont été mesurées alors que des concentrations plus élevées étaient observées dans les cavités nasales et les ganglions lymphatiques pulmonaires. Après instillation intratrachéale, les agglomérats de particules d'argent se sont accumulés dans les macrophages alvéolaires [24].

Une étude récente a porté sur la translocation systémique de nanoparticules d'or de deux tailles différentes (diamètre de 1,4 et 18 nm) après administration intratrachéale chez des rats [81]. Une translocation importante à travers la barrière alvéolo-capillaire des particules les plus fines a été observée puisque 24 heures après l'administration, 8,5 % des particules de 1,4 nm ont été retrouvées dans des organes secondaires. Au contraire, la quasi-totalité (99,8 %) des particules de 18 nm sont restées piégées dans les poumons.

En résumé, si une translocation des nanoparticules dans la circulation sanguine a été décrite, notamment chez l'animal, elle diffère selon les caractéristiques du matériau considéré (nature chimique, taille des particules, agrégation). De façon générale, d'après Kreyling *et al.* (2006), la translocation systémique semble ne concerner qu'une petite fraction des particules inhalées (moins de 5 %) qui pourrait néanmoins être suffisante pour exercer des effets délétères sur les organes secondaires [15].

4.3.1.2 Translocation systémique dans les études expérimentales chez l'homme

Les résultats des études expérimentales chez l'homme s'intéressant à la translocation des particules ultrafines des poumons vers la circulation sanguine sont assez contradictoires. Une première étude portant sur cinq volontaires sains en bonne santé exposés par inhalation à des particules ultrafines de carbone (¹³C) associées à un marqueur radioactif a conclu à un passage très rapide des particules carbonées dans la circulation sanguine (en moins de une minute) avec diffusion de la radioactivité dans le foie et la vessie [82]. Quatre études plus récentes utilisant un procédé d'exposition similaire n'ont observé aucune translocation des particules dans les organes secondaires chez des volontaires en bonne santé ou atteints de pathologies respiratoires modérées [16;83-86]. Les auteurs n'excluent cependant pas la possibilité d'une translocation systémique minime inférieure aux capacités de détection de la méthode et/ou une pénétration dans l'interstitium pulmonaire sans passage dans la circulation sanguine. Il est probable que les résultats faussement positifs obtenus dans l'étude la plus ancienne soient liés à la perte du traceur radioactif par les nanoparticules carbonées. À notre connaissance, ces résultats n'ont jamais été reproduits dans d'autres études.

4.3.2 Les effets sur le système cardiovasculaire

4.3.2.1 Effets cardiovasculaires observés dans les études toxicologiques

Quelques études *in vivo* se sont intéressées aux effets cardiovasculaires des nanomatériaux. Chez des rats exposés par inhalation à des nanoparticules de carbone (diamètre de 38 nm), une augmentation du rythme cardiaque et une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque ont été notées alors que la coagulation sanguine n'était pas altérée [87]. La même équipe a exposé des rats présentant une hypertension artérielle spontanée à des particules ultrafines de carbone (diamètre de 31 nm) inhalées [88]. Une augmentation modérée de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque et une induction du système rénine-angiotensine ont été observées un à trois jours après exposition. Il a été noté une activation des marqueurs de stress oxydant, de fonctionnement endothélial et de coagulation au niveau pulmonaire mais l'absence d'inflammation pulmonaire ou systémique [88]. Dans une étude portant sur des souris transgéniques prédisposées à l'athérosclérose, soumises à un régime alimentaire riche en graisses et exposées par instillation intratrachéale à des nanotubes de carbone monofeuillet, des effets vasculaires ont été constatés à moyen terme (une à huit semaines après exposition) avec apparition de lésions oxydantes de l'ADN mitochondrial aortique et accélération de la formation de plaques d'athérome aortiques et brachiocéphaliques [47].

4.3.2.2 Effets cardiovasculaires observés dans les études expérimentales chez l'homme

Chez les sujets exposés expérimentalement aux particules ultrafines de carbone à une concentration de 50 µg/m³, une réduction de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone, une diminution des monocytes, des éosinophiles et des basophiles dans le sang évoquant une rétention des leucocytes dans le lit vasculaire et une réduction de l'expression de certaines molécules d'adhésion à la surface des leucocytes ont été observées [68,89]. D'après les auteurs, ces effets évoquent une réduction transitoire du volume sanguin dans les capillaires pulmonaires et sont une preuve indirecte de l'effet des particules ultrafines sur la fonction endothéliale pulmonaire. La même équipe n'a pas observé d'effets sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle et la saturation en oxygène chez 16 sujets exposés par inhalation à des particules de carbone à la concentration de 50 µg/m³ [90]. En revanche, une réduction de l'hyperémie réactive de l'avant-bras après occlusion veineuse et une diminution significative de la concentration plasmatique en nitrates ont été observées après inhalation des particules ultrafines [90]. Ces résultats sont en faveur d'un effet des particules ultrafines sur la fonction endothéliale systémique.

L'effet d'une exposition aiguë par inhalation à des particules ultrafines de carbone (concentration de 10 et 25 µg/m³) sur l'activité électrique du cœur et les mécanismes de régulation centrale a également fait l'objet d'une expérimentation chez des hommes jeunes et en bonne santé [91]. La plupart des paramètres de l'électrocardiogramme étudiés n'ont pas été affectés de façon statistiquement significative par l'inhalation des particules. On note cependant un ensemble de modifications évoquant une augmentation du tonus parasympathique et un effet sur la repolarisation ventriculaire. Si ces modifications sont peu sensibles chez des sujets jeunes en bonne santé, il n'est pas exclu qu'il puisse en être autrement dans des groupes de population sensibles [91].

4.3.2.3 Effets cardiovasculaires observés dans les études épidémiologiques portant sur les effets sanitaires de la pollution atmosphérique

Aux côtés de l'appareil respiratoire, le système cardiovasculaire constitue une cible majeure de la pollution atmosphérique particulaire.

Qu'elle soit aiguë ou chronique, l'exposition à la pollution atmosphérique particulaire s'accompagne d'une augmentation de la mortalité et de la morbidité cardio-vasculaire. Les principales pathologies concernées sont les pathologies cardiaques ischémiques et particulièrement l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux, les arythmies, les thromboses, l'insuffisance cardiaque et les arrêts cardiaques [76,77]. Un lien entre l'exposition aiguë à la pollution atmosphérique et un certain nombre de paramètres biologiques, physiologiques ou structurels est également observé comme une modification du rythme cardiaque (augmentation de la fréquence cardiaque), un dysfonctionnement du système nerveux autonome (diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque), une modification de la tension artérielle, une altération de la coagulation, du tonus vasculaire et de la fonction endothéliale, une inflammation pulmonaire et/ou systémique [76,77]. Quelques études ont observé un lien entre l'exposition à long terme à la pollution atmosphérique particulaire et des marqueurs sanguins de risque cardiovasculaire (fibrinogène, nombre de plaquettes et de globules blancs) [77]. La progression de l'athérosclérose, évaluée par la mesure échographique de l'épaisseur de l'intima-media de la carotide, est également associée à une exposition chronique aux particules de l'aérosol atmosphérique [76,77].

Trois mécanismes d'action sont évoqués pour expliquer les effets de la pollution atmosphérique particulaire sur le système cardiovasculaire [92] :

- l'induction par les nanoparticules d'une inflammation pulmonaire génère une activation du système de coagulation sanguine, une augmentation de la viscosité plasmatique et une dysfonction endothéliale et vasculaire conduisant à terme à la rupture de la plaque d'athérome et à la thrombose ;
- la pénétration des nanoparticules dans l'interstitium pulmonaire et/ou l'inflammation pulmonaire qu'elles génèrent stimule les terminaisons nerveuses du système nerveux autonome qui contrôle le rythme cardiaque conduisant ainsi à l'arythmie ;
- le passage des particules ultrafines dans la circulation sanguine systémique engendre des effets directs sur l'endothélium vasculaire, la formation des plaques d'athérome et les mécanismes thrombogéniques.

4.3.3 Les effets sur le système nerveux central

4.3.3.1 Pénétration des nanoparticules dans le système nerveux central

Les études animales expérimentales suggèrent que certaines particules ultrafines sont susceptibles de pénétrer dans le système nerveux central par deux voies distinctes : la migration le long des axones des nerfs olfactifs, de la muqueuse nasale olfactive vers le bulbe olfactif, et le passage à travers la barrière hémato-encéphalique des nanoparticules ayant accédé à la circulation sanguine systémique après déposition dans l'arbre respiratoires. Deux études chez des rats exposés par inhalation à des nanoparticules de carbone insolubles (¹³C) ou d'oxyde de manganèse faiblement solubles

(MnO) ont observé des concentrations élevées de ^{13}C ou de MnO dans le bulbe olfactif et dans d'autres parties du cerveau [93,94]. Pour expliquer leurs résultats, les auteurs privilégient l'hypothèse d'une migration rapide des particules solides le long des axones du nerf olfactif. Dans l'étude sur le MnO, l'obstruction de la narine droite du rat a conduit à l'accumulation de manganèse dans la partie gauche du bulbe olfactif ce qui conforte l'hypothèse d'un transfert le long du nerf olfactif. Des interrogations subsistent quant à l'importance d'un tel mécanisme chez l'homme du fait des différences physiologiques avec le rat (animal respirant exclusivement par le nez et ayant un épithélium olfactif développé). Un mécanisme similaire peut être envisagé pour d'autres nerfs sensitifs se terminant dans différentes localisations du tractus respiratoire et permettrait ainsi aux nanoparticules d'accéder au système nerveux central ou aux structures ganglionnaires. Chez les rats ayant été exposés par voie intratrachéale à des nanoparticules faiblement solubles d'iridium (diamètre médian de 15 et 80 nm), une petite partie des particules ont été retrouvées dans le cerveau à des concentrations similaires à celles observées dans les autres organes secondaires [79]. Ces particules ne peuvent pas être issues d'un passage transneuronal de la muqueuse olfactive au bulbe olfactif dans la mesure où la voie intratrachéale court-circuite la muqueuse nasale [79].

4.3.3.2 Effets neurologiques observés dans les études toxicologiques

Une étude *in vitro* sur des cultures de cellules neuronales de rat a observé une internalisation des nanoparticules d'oxyde de fer dans le cytoplasme et les endosomes avec accumulation dans la région périnucléaire et une altération des fonctions de croissance neuronale [25]. Une série d'études expérimentales ont été menées chez des souris transgéniques prédisposées au stress oxydant et exposées par inhalation à des concentrations élevées de pollution atmosphérique particulaire. Une dégénérescence affectant la population neuronale dopaminergique de la voie nigro-striatale a été observée [95]. Cette population neuronale est précisément celle qui est atteinte dans la maladie de Parkinson.

4.3.3.3 Effets neurologiques observés dans les études épidémiologiques

Les possibles effets neurologiques d'une exposition à la pollution atmosphérique sont encore très peu explorés. La plupart des études épidémiologiques documentant un possible effet neuro-pathologique de la pollution atmosphérique particulaire ont été menées chez des personnes habitant Mexico, ville caractérisée par une pollution forte aux particules et à l'ozone [23]. Suite à l'observation chez des chiens de Mexico en bonne santé, d'une inflammation cérébrale chronique et de l'accélération d'une pathologie proche de la maladie d'Alzheimer [96], des études ont été entreprises auprès d'enfants habitant Mexico montrant une inflammation chronique des voies respiratoires hautes et basses, une augmentation des médiateurs d'inflammation systémique et une rupture de la barrière épithéliale respiratoire au niveau du nez [97,98]. Une série autopsique a comparé les altérations histopathologiques cérébrales chez des personnes décédées habitant les villes très polluées de Mexico et de Monterrey et cinq autres villes plus petites et moins polluées. Ces personnes étaient toutes non fumeuses et ne présentaient pas, de leur vivant, de symptômes cliniques de maladies neurologiques ou d'anomalies cognitives. Les résultats montrent l'augmentation d'un marqueur de progression de la maladie d'Alzheimer et l'accumulation intraneuronale d'un marqueur du déclin cognitif dans le cortex frontal et l'hippocampe des habitants de la zone urbaine polluée [99]. L'existence de pathologies du bulbe olfactif a également été notée dans le groupe le plus exposé suggérant que le nez humain puisse être une porte d'entrée au cerveau pour les polluants atmosphériques. Les résultats de ces différentes études épidémiologiques sont cependant à interpréter avec précaution dans la mesure où il s'agit d'études géographiques.

Une étude de cohorte portant sur des enfants habitant les quartiers est de Boston a observé un lien entre l'exposition vie entière aux suies de combustion et une diminution des scores des tests cognitifs (intelligence verbale et non verbale, mémoire) [100]. Cette association persiste après ajustement sur le niveau socio-économique, le poids de naissance, le tabagisme passif et la plombémie.

4.3.4 Les autres effets possibles

4.3.4.1 Effets sur le développement

Le passage transplacentaire des nanomatériaux a très peu été étudié jusqu'à présent. Une étude de perfusion de placenta humain avec des nanoparticules d'or recouvertes de polyéthylène glycol (diamètre de 10, 15 et 30 nm) n'a pas documenté de passage des particules de la circulation maternelle vers la circulation fœtale dans les six heures suivant l'administration [101]. Vingt-quatre heures après injection intraveineuse de nanoparticules d'or (diamètre de 1,4 et 18 nm) à des rats femelles gravides, le placenta avait capturé 3 % des particules de 1,4 nm et 0,02 % des particules de 18 nm et le fœtus 0,06 % des particules de 1,4 nm et 0,005 % des particules de 18 nm [102]. Cette étude documente l'existence d'un passage transplacentaire dépendant de la taille des particules.

Depuis 1990, un nombre croissant d'études épidémiologiques ont été publiées évoquant un lien entre l'exposition à la pollution atmosphérique et des événements de santé témoignant d'un effet sur le développement du fœtus tels que le faible poids de naissance, le retard de croissance intra-utérin, la prématurité et les malformations congénitales cardiaques [103].

4.3.4.2 Effets sur d'autres organes

Dès lors que les nanomatériaux pénètrent la circulation sanguine, ils sont susceptibles d'atteindre et d'exercer des effets au niveau de tous les organes secondaires, notamment le foie et les reins. Les données toxicologiques sont cependant très peu nombreuses sur ce sujet [79].

La littérature toxicologique décrit la possibilité d'une translocation des nanoparticules à travers la barrière alvéolo-capillaire dans la circulation sanguine ouvrant ainsi l'accès à la plupart des organes et des systèmes de l'organisme. Si ce phénomène est décrit comme peu important quantitativement et variable selon les caractéristiques chimiques et physiques des matériaux considérés, un effet direct des nano-objets sur des organes situés à distance des poumons peut théoriquement être envisagé. Parallèlement, les études épidémiologiques documentent un effet de la pollution atmosphérique particulaire sur la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire. L'atteinte du système cardiovasculaire peut se manifester par une modification du rythme cardiaque, un dysfonctionnement du système nerveux autonome, une modification de la tension artérielle et du tonus vasculaire, une altération de la coagulation, une dysfonction endothéliale et une progression de l'athérosclérose. En termes de pathologies, ces altérations peuvent conduire à des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, des thromboses, des arythmies cardiaques, de l'insuffisance cardiaque ou un arrêt cardiaque. Par migration le long des neurones des nerfs olfactifs, les nanoparticules peuvent accéder directement aux structures cérébrales sans passer par la barrière hémato-encéphalique. Bien que n'étant pas aujourd'hui extrapolables à l'ensemble des nanoparticules, ces observations invitent à inclure les pathologies neurologiques dans un dispositif de surveillance des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux. De façon plus générale, si le dispositif doit s'attacher à surveiller prioritairement les pathologies pulmonaires et cardiovasculaires, il doit conserver un caractère généraliste en permettant le suivi d'un grand nombre d'événements de santé.

L'ensemble des publications toxicologiques consultées montrent par ailleurs que de nombreux facteurs tant chimiques que physiques influent sur la dangerosité des aérosols de nano-objets. Il est donc probablement illusoire de se mettre en situation d'étudier l'effet de la taille des nanoparticules sans prendre en compte leurs caractéristiques chimiques.

5. Caractérisation de l'exposition aux nanomatériaux

L'évaluation quantitative des expositions professionnelles aux nanomatériaux repose sur la métrologie des aérosols ultrafins dans l'ambiance de travail. Or, la caractérisation de nanoparticules dans l'atmosphère pose toute une série de questions nouvelles tout à fait spécifiques de l'échelle nanométrique. Il s'agit particulièrement du choix de la métrique pertinente qui conditionne l'instrumentation et les méthodes de mesure devant être mises en œuvre, de la non-spécificité de la plupart des méthodes de mesure disponibles et du choix de la fraction de l'aérosol ambiant à échantillonner.

5.1 CHOIX DE LA MÉTRIQUE PERTINENTE

La métrique classiquement utilisée en hygiène du travail est la concentration en masse (ou de façon équivalente la concentration en volume). Comme il en a déjà été discuté dans ce rapport dans la partie consacrée aux effets suspectés sur la santé d'une exposition aux nanomatériaux, les études toxicologiques montrent que, pour une même masse de produit, les effets inflammatoires pulmonaires sont plus élevés avec des particules nanométriques qu'avec des particules de taille supérieure suggérant ainsi que la masse n'est pas une métrique pertinente [17,18]. La concentration en surface et, dans une moindre mesure, la concentration en nombre, semblent plus appropriées que la concentration en masse [32,33,42]. Il paraît cependant pertinent de conserver une mesure de la concentration en masse pour différentes raisons [4] :

- toutes les conventions et valeurs limites d'exposition professionnelle sont exprimées en concentration en masse ;
- la mesure de la concentration en masse des aérosols nanométriques permet de garder un lien avec les données d'exposition aux aérosols en général ;
- sous réserve que la distribution granulométrique des aérosols soit bien déterminée et reste stable dans le temps, la mesure de la concentration en masse peut être utilisée en substitut de la mesure de la surface spécifique ;
- la masse conserve un intérêt pour les nanoparticules solubles qui sont rapidement solubilisées dans les liquides biologiques et transférées du poumon vers la circulation sanguine. Leur caractéristique de surface cesse alors de s'exprimer ;
- si l'on combine des méthodes chimiques et gravimétriques, la mesure de la concentration en masse est la seule méthode spécifique du nanomatériau d'intérêt (paragraphe 5.2).

5.2 NON-SPÉCIFICITÉ DES MÉTHODES DE MESURE

Les différentes techniques et instrumentation de mesure des concentrations en masse, en nombre et en surface sont décrites dans deux articles du département métrologie des polluants de l'INRS [9,104]. Les techniques et instruments de mesure permettant de caractériser les nano-aérosols ont essentiellement été développés pour des applications de recherche plutôt que pour des mesures de terrain [9].

Les méthodes de mesure des concentrations en nombre et en surface ne sont pas spécifiques d'un matériau. Elles comptabilisent aussi bien les particules issues du procédé industriel d'intérêt que celles provenant d'autres sources, naturelles ou anthropiques. La combustion de carburant dans les véhicules à moteur ou le fonctionnement des appareils de chauffage sont de nature à influencer sensiblement sur les mesures réalisées.

Le bruit de fond peut être pris en compte de différentes façons :

- par des mesures en salles blanches si le procédé industriel l'autorise ;
- par des mesures de référence dans les locaux en absence d'activité ;
- par l'observation des événements périphériques survenant lors des campagnes de mesure et par leur interprétation en lien avec les résultats des mesures réalisées.

L'absence d'indicateurs d'exposition clairement identifiés et de valeurs toxicologiques de références et la non-spécificité des méthodes de mesure rendent très difficiles l'interprétation des résultats des campagnes métrologiques. Il n'existe pour le moment qu'une vingtaine d'études scientifiques publiées portant sur la métrologie des aérosols ultrafins dans les ambiances de travail.

Dans le cadre d'études épidémiologiques, une caractérisation des poudres de nano-objets produites ou manipulées sur les sites industriels pourrait être proposée pour évaluer les expositions. Pour les poudres classiques n'ayant pas de caractéristique nanométrique, les tests évaluant l'aptitude des poudres à former un aérosol (indice de dustiness en anglais) ont fait l'objet d'une normalisation [105]. Il a par ailleurs été établi que pour certaines poudres et pour certains types d'opération, l'aptitude des poudres à former un aérosol était le principal déterminant de l'exposition [106]. Un projet visant à adapter et normaliser les tests de dustiness pour le cas des nanopoudres ainsi qu'à valider leur utilisation pour évaluer les expositions est en cours dans le cadre du réseau européen Partnership for European Research in Occupational Safety and Health.

5.3 CHOIX DE LA FRACTION DE L'AÉROSOL À ÉCHANTILLONNER

La détermination de la fraction de l'aérosol particulaire ambiant devant être échantillonnée doit faire l'objet d'une réflexion approfondie. Selon leur diamètre aéro-dynamique, les particules pénètrent plus ou moins profondément dans l'arbre pulmonaire.

Dans une démarche d'évaluation des risques sanitaires en milieu de travail, les fractions de l'aérosol particulaire ambiant classiquement mesurées sont :

- la fraction inhalable (particules de diamètre aérodynamique inférieur à 100 μm). Elle traduit la probabilité moyenne de pénétration des particules en suspension dans l'air à travers le nez et la bouche pendant l'inhalation. Elle est utilisée en hygiène du travail pour les substances toxiques solubles dans les liquides biologiques et pour les nuisances ayant pour cible les voies aériennes supérieures ;
- la fraction thoracique (particules de diamètre aérodynamique médian égal à 11,64 μm). C'est une sous-fraction de la fraction inhalable correspondant à la probabilité moyenne d'inhalation et de pénétration des particules en suspension dans l'air dans les voies respiratoires au-delà du larynx. Elle est assez peu utilisée en hygiène du travail ;
- la fraction alvéolaire (particules de diamètre aérodynamique médian égal à 4,25 μm). C'est une sous-fraction de la fraction inhalable traduisant la probabilité moyenne d'inhalation et de pénétration des particules en suspension dans l'air dans les voies respiratoires non ciliées (bronchioles et alvéoles). Elle est particulièrement utilisée pour des substances toxiques très peu solubles dans les liquides biologiques respiratoires mais qui, compte tenu des mécanismes d'épuration cellulaire dans les espaces alvéolaires et du temps de séjour beaucoup plus important que dans les voies bronchiques, peuvent diffuser lentement dans le temps.

Ces différentes fractions sont définies dans une norme et les méthodes de recueil sont bien maîtrisées par les acteurs de terrain [107].

Si la définition de l'échelle nanométrique s'appuie sur la valeur de 100 nm, recommander le prélèvement des seules particules ayant un diamètre inférieur à 100 nm ne paraît pas pertinent pour au moins deux raisons. La première est relative au manque de précision du document technique de l'ISO concernant la façon dont le diamètre des particules doit être mesuré, les particules n'étant généralement pas de forme sphérique et n'ayant pas une masse volumique égale à 1g/cm³, il s'agit forcément d'un diamètre équivalent. Le diamètre équivalent peut être mesuré par différentes méthodes conduisant à des résultats sensiblement différents [9]. La seconde raison est liée aux phénomènes d'agrégation et d'agglomération qui conduisent très rapidement à la formation de particules plus grosses dont le diamètre est susceptible de dépasser la valeur de référence de 100 nm. D'après les toxicologues, les agrégats/agglomérats de nanomatériaux pourraient conserver une réactivité biologique particulière liée à leur structure nanométrique [10,32]. L'échantillonnage de la fraction sub-micronique (particules de diamètre inférieur au micron) voire de la fraction alvéolaire, s'il est loin de sélectionner les seules particules de taille nanométrique isolées, a l'avantage d'échantillonner également les agrégats/agglomérats de nanoparticules.

Les études toxicologiques portant sur une exposition aux nano-objets montrent que l'association entre les effets biologiques observés et l'exposition est mieux décrite si l'on utilise la concentration en surface et/ou la concentration en nombre que la classique concentration en masse. Si des méthodes et des appareillages permettent aujourd'hui de mesurer la concentration en nombre et la concentration en surface, seuls quelques laboratoires de recherche sont capables de les mettre en œuvre et de les interpréter. Ces méthodes sont par ailleurs non spécifiques et mesurent aussi bien l'aérosol particulaire ambiant que celui lié au procédé industriel d'intérêt. En raison des capacités des nano-objets à s'agréger et à s'agglomérer, des interrogations subsistent quant à la fraction de l'aérosol particulaire ambiant devant être échantillonnée. L'évaluation quantitative des expositions aux nanomatériaux pour les besoins d'un projet de surveillance épidémiologique implique, pour le moment, la mise en œuvre d'une batterie d'appareillages de mesure complexes, encombrants et coûteux [9].

6. Identification des entreprises manipulant des nanomatériaux en France

Plusieurs sources d'information ont été exploitées afin d'identifier quels sont les secteurs d'activité et les entreprises produisant, utilisant ou transformant des nanomatériaux en France. Une description de chacune des sources de données est proposée ci-après.

6.1 L'ENQUÊTE DE FILIÈRE DE L'INRS

Le département métrologie des polluants de l'INRS a réalisé une étude visant à identifier les agents chimiques, les secteurs d'activité, le nombre de salariés, les procédés, l'évaluation des risques et les enjeux pour la prévention dans la filière nanoparticules/nanotechnologies [108]. L'étude de filière a concerné les nanomatériaux produits en quantité importante (plusieurs dizaines de milliers de tonnes par an) ou présentant un caractère émergent (terres rares et nanotubes de carbone) (tableau 1).

La plupart des nanomatériaux fabriqués en France utilisent des procédés de fabrication classiques faisant appel au génie chimique. Il s'agit pour la plupart d'industries anciennes qui parviennent à maîtriser le procédé de fabrication afin de produire des particules de taille nanométrique. Certains nanomatériaux sont produits et utilisés avec un degré de division nanométrique depuis longtemps comme les silices amorphes et les noirs de carbone.

Selon l'INRS, 3 340 salariés travaillent sur des sites produisant des nanomatériaux en France (tableau 1). Il est à noter que ce chiffre ne correspond pas au nombre de personnes intervenant sur les procédés de fabrication des nanomatériaux puisqu'il inclut également les administratifs ainsi que les personnes travaillant à d'autres productions sur le même site industriel. Enfin, il s'agit des salariés réguliers de l'entreprise, les stagiaires, intérimaires et sous-traitants n'ayant pas fait l'objet d'un recensement. Les productions de nanomatériaux employant le plus de salariés sont celles fabriquant des silices amorphes, particulièrement les fumées de silice, et des alumines. Pour ce qui est des alumines, il est à noter qu'une fraction seulement de la production d'alumines de spécialité est constituée d'alumine nanostructurée.

Les entreprises produisant des nanomatériaux ont été identifiées grâce aux informations contenues dans l'article décrivant l'étude de filière et des recherches Internet. Le site de la Société française de chimie a été particulièrement utile. La liste d'entreprises ainsi constituée a été validée auprès de l'INRS. La plupart des entreprises produisant des nanomatériaux appartiennent au secteur de la chimie, mises à part celles produisant des fumées de silice et des alumines de spécialité qui appartiennent respectivement aux secteurs de la sidérurgie et de la métallurgie de l'aluminium.

TABLEAU 1

Principaux nanomatériaux fabriqués en France, nombre de sites de production concernés et effectif total de salariés, étude de filière de l'INRS

Nature des nanomatériaux produits	Nombre de sites de production	Effectif total de salariés	Tonnages produits (nombre de tonnes/an)
Dioxyde de titane	1	270	10 000
Silices amorphes			
- Silice précipitée	2	300	100 000
- Silice pyrogénée	1	30	10 000
- Fumées de silice	8	1 000	80 000
Nanoargiles			
- Phyllosilicates	1 site en développement	50	100
Nanotubes de carbone multiparoi	1 site pilote	10	10
Noir de carbone	4	350	240 000
Alumines		1 000	
- Alumines ultrapures	1		1 700
- Alumines de spécialité dont une fraction d'alumine ultrafine et nanostructurée			468 000
Terres rares	1	330	

Source : Honnert et Vincent, 2007 [108].

L'étude de filière de l'INRS décrit également les principales applications des nanomatériaux considérés dans l'étude et les secteurs d'activité concernés (tableau 2). Le recensement des entreprises françaises transformant ou utilisant des nanomatériaux est cependant en cours de réalisation et les résultats ne seront disponibles qu'ultérieurement. L'analyse des secteurs d'activité concernés par l'utilisation des nanomatériaux montre qu'il n'y a pas un secteur d'activité "nanomatériaux" mais que l'usage des nanomatériaux impacte de nombreux secteurs industriels.

De façon générale, il est parfois difficile de discerner les applications actuelles de celles qui doivent faire l'objet d'un développement futur. C'est particulièrement vrai pour des matériaux émergents comme les nanotubes de carbone. Que ce soit pour leurs propriétés de conduction électrique ou de renforcement de structure, les nanotubes de carbone sont amenés à concurrencer le noir de carbone nanométrique et les secteurs d'activité concernés sont donc similaires.

6.2 L'ENQUÊTE DE L'AFSSET

Dans son second rapport de juillet 2008 portant sur la sécurité au travail en lien avec les nanomatériaux, l'Afsset donne les résultats d'une enquête qui avait comme objectif d'évaluer la prise en compte du risque nanomatériaux dans les entreprises et les laboratoires de recherche produisant ou manipulant des nanomatériaux [4]. L'enquête a été réalisée auprès des entreprises et des laboratoires qui se sont déclarés spontanément sur la base de données www.nanomatériaux.org constituée en 2004 sur une initiative de l'ex-Direction générale de l'industrie, des technologies de l'information et des postes ou qui ont participé à des colloques ou conférences relatives aux nanomatériaux et ont, à cette occasion, déclaré une activité dans ce domaine. La définition opérationnelle retenue dans le cadre de l'enquête portait sur les particules nanostructurées, une particule nanostructurée étant définie comme ayant des caractéristiques structurelles inférieures à 100 nm qui peuvent influencer ses propriétés physiques, chimiques et/ou biologiques [4]. Il était explicitement mentionné qu'une particule nanostructurée pouvait être de dimension supérieure à 100 nm et qu'à titre d'exemple, un agglomérat de nanoparticules d'un diamètre de 500 nm pouvait être considéré comme une particule nanostructurée. L'enquête s'est déroulée au cours de l'année 2007 et a concerné 178 entreprises et 41 laboratoires de recherche. De faibles taux de réponse ont été observés, 32 % pour les laboratoires et 15 % pour les entreprises.

Après signature d'un accord de confidentialité, l'Afsset a transmis à l'InVS les informations recueillies dans le cadre de l'enquête. L'enquête a permis de repérer 26 entreprises produisant ou utilisant des nanomatériaux en France. Cependant, compte tenu du très faible taux de réponse, elle ne permet pas de dresser un panorama complet des entreprises françaises travaillant dans ce secteur. Par ailleurs, certaines entreprises pourtant notoirement utilisatrices de formes agrégées ou agglomérées de nano-objets ont répondu à l'enquête en déclarant ne pas manipuler de particules nanostructurées.

6.3 L'ACTION COLLECTIVE TRANSRÉGIONALE NANOMATÉRIAUX

L'Action collective transrégionale nanomatériaux (Actnano) a pour objectif d'encourager et d'aider les petites et moyennes entreprises et industries à innover dans le domaine des nanomatériaux. L'action est financée par la Direction générale des entreprises. Dans le cadre de cette initiative, une enquête a permis de recenser un certain nombre de petites et moyennes entreprises intervenant dans le champ des nanomatériaux. L'InVS a demandé à bénéficier des données nominatives issues de l'enquête. Le comité de pilotage d'Actnano a donné son accord de principe en décembre 2008 mais la liste d'entreprises n'a jamais été transmise à l'InVS malgré de nombreuses relances.

TABLEAU 2 |

Principaux secteurs de production et d'utilisation potentielle des nanomatériaux en France

Code NAF 2003	Code NAF 2008	Intitulé du secteur NAF 2008	TiO ₂	SiO ₂	Nano argile	Al ₂ O ₃	Noir de carbone	NTC	Terres rares
15.7A	1019Z	Fabrication d'aliments pour animaux de la ferme		U	P/U				
15.7C	1092Z	Fabrication d'aliments pour animaux de compagnie		U	U				
21.1C	1712Z	Fabrication de papier et de carton	U		U				
24.1C	2012Z	Fabrication de colorants et de pigments	P						
24.1E	2013B	Fabrication d'autres produits chimiques inorganiques de base nca	U			P/U	P	P	P
24.1G	2014Z	Fabrication d'autres produits chimiques organiques de base	U		U	U	U	U	U
24.1L	2016Z	Fabrication de matières plastiques de base			U	U	U	U	
24.3Z	2030Z	Fabrication de peintures, vernis, encres et mastics			U	U			
24.4C	2120Z	Fabrication de préparations pharmaceutiques	U		U				
24.5C	2042Z	Fabrication de parfums et de produits pour la toilette	U		U				
24.6L	2059Z	Fabrication d'autres produits chimiques nca			U	U	U	U	U
25.1A	2211Z	Fabrication et rechapage de pneumatiques			U	U	U	U	
25.1E	2219Z	Fabrication d'autres articles en caoutchouc			U		U	U	U
26.1E	2313Z	Fabrication de verre creux							
26.1J	2319Z	Fabrication et façonnage d'autres articles en verre, y compris verre technique							U
26.2E	2343Z	Fabrication d'isolateurs et pièces isolantes en céramique				U			
26.2G	2344Z	Fabrication d'autres produits céramiques à usage technique				U			
26.2J	2349Z	Fabrication d'autres produits céramiques				U			
26.2L	2320Z	Fabrication de produits réfractaires				U			
26.5A	2351Z	Fabrication de ciment	U		U				
26.5C	2352Z	Fabrication de chaux et plâtre	U						
26.8A	2391Z	Fabrication de produits abrasifs				P/U			U
26.8C	2399Z	Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques nca				U			
27.1Y	2410Z	Sidérurgie				P			
27.4C	2442Z	Métallurgie de l'aluminium				P			
27.4D	2442Z	Métallurgie de l'aluminium				P			
31.3Z	2732Z	Fabrication d'autres fils et câbles électroniques ou électriques			U				
31.4Z	2720Z	Fabrication de piles et d'accumulateurs électriques					U	U	U
31.5A	2740Z	Fabrication d'appareils d'éclairage électrique				U			U
31.6C	2790Z	Fabrication d'autres matériels électriques				U			U
32.1C	2611Z	Fabrication de composants électroniques				U			U
34.3Z	2932Z	Fabrication d'autres équipements automobiles	U						
35.3A	3050Z	Construction aéronautique et spatiale	U						
45.2B	4399C	Travaux de maçonnerie générale et gros œuvres de bâtiment	U						
45.2C	4213A	Construction d'ouvrages d'art	U						
73.1Z	7219Z	Recherche-développement en autres sciences physiques et naturelles	PIU	PIU	PIU	PIU	PIU	PIU	PIU

NAF : nomenclature des activités françaises ; TiO₂ : dioxyde de titane ; SiO₂ : silice amorphe ; Al₂O₃ : alumines ; NTC : nanotubes de carbone ; nca : non classé par ailleurs ; P : production ; U : utilisation.
Source : d'après Honnert et Vincent, 2007 [108].

6.4 SOURCES DE DONNÉES EXPLOITABLES DANS L'AVENIR

Dans l'objectif d'identifier les risques liés aux nanotechnologies et les établissements fournisseurs de "substances à l'état nanoparticulaire", les pouvoirs publics ont intégré au sein du Grenelle de l'environnement, une obligation de déclaration pour les fabricants, importateurs et responsables de la mise sur le marché de ces substances. Ces derniers auront ainsi obligation de fournir des informations sur l'identité, les quantités et les usages de ces substances. Cette déclaration obligatoire est une première avancée du point de vue de l'identification des populations de travailleurs potentiellement exposés au sein des établissements fournisseurs. Néanmoins, si certains usages seront recensés, les utilisateurs en aval, incorporant ces substances au sein de matrices diverses ne seront pas identifiés. Dans le Grenelle 2, le Sénat a apporté un amendement au texte obligeant les fabricants/importateurs à déclarer les entreprises clientes. Le projet de loi a été adopté par l'Assemblée nationale en mai 2010. L'obligation de déclaration fait l'objet de l'article 185 de la loi N°2010-788 du 12 juillet 2010 portant engagement national pour l'environnement. Les décrets d'application sont en cours de rédaction.

Si l'étude de filière menée par l'INRS a permis de recenser les principales entreprises produisant des nanomatériaux, on ne dispose pas aujourd'hui d'un panorama des entreprises qui transforment ou utilisent des nanomatériaux en France. Dans l'avenir, l'extension de l'étude de filière et l'évolution de la législation devrait permettre de disposer d'un recensement plus complet.

7. Dispositifs existants pouvant permettre la surveillance épidémiologique des effets sur la santé d'une exposition aux nanomatériaux

7.1 LA COHORTE COSET/CONSTANCES

Coset est une cohorte professionnelle généraliste multiprofession multisecteur développée par le Département santé travail (DST) de l'InVS. Son objectif principal est la connaissance et la surveillance de la morbidité et de la mortalité de la population active en France. Elle vise à inclure un échantillon aléatoire d'actifs inscrits aux principaux régimes de sécurité sociale (Régime général, Mutualité sociale agricole et Régime des indépendants).

Les actifs du régime général inclus dans Coset seront ceux de Constances, très grande infrastructure de recherche, en cours de mise en place par l'Unité mixte de recherche 687 associant l'Institut national de la santé et de la recherche médicale et la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés.

Les personnes incluses dans Coset feront l'objet d'un double suivi de santé :

- un suivi actif par questionnaire ;
- un suivi passif par consultation des bases de données médico-administratives.

En ce qui concerne le suivi actif, seul un questionnaire d'inclusion Coset a été développé. Ce questionnaire comprend des informations sur :

- l'état de santé ;
- le cadre familial ;
- les comportements de santé ;
- l'historique professionnel ;
- l'emploi actuel.

Le suivi passif Coset prévoit l'interrogation de plusieurs bases de données médico-administratives que sont le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), le Système national d'informations interrégimes de l'assurance maladie (Sniiram) et le fichier national des causes de décès.

Le protocole de la cohorte Constances prévoit, en outre, un bilan de santé initial dans un Centre d'examen de santé (CES). Dix-sept CES répartis dans 16 départements ont accepté de participer à Constances et il est prévu d'inclure 200 000 personnes dans la cohorte. Le bilan de santé initial inclut des mesures biométriques, un électrocardiogramme (ECG), une mesure de la tension artérielle, une spirométrie, une audiométrie, un examen de la vision, un bilan sanguin, une albuminurie et un bilan cognitif et fonctionnel (tests cognitifs, de marche, d'équilibre, tonus musculaire) pour les personnes âgées de 55 ans et plus.

7.2 L'INITIATIVE DU CISME

Le Centre interservices de santé et de médecine du travail en entreprise (Cisme) est une fédération de services de santé au travail interentreprises regroupant 95 % des salariés suivis par la médecine du travail interentreprises. Une action nanomatériaux est menée par le groupe toxicologie du Cisme élargi à deux médecins du travail de la filière bâtiments travaux publics d'Ile-de-France. L'objectif est double : d'une part, sensibiliser les médecins du travail au risque nanomatériaux par la diffusion d'une brève et, d'autre part, assurer une traçabilité de l'exposition aux nanomatériaux dans les dossiers médicaux

Un outil a été développé par le Cisme afin d'aider les médecins du travail à repérer une possible exposition aux nanomatériaux des travailleurs. Cet outil associe à chaque secteur d'activité le type de nanomatériaux rencontré et ses usages. La reconversion d'une entreprise ou des avancées technologiques importantes doivent également attirer l'attention des médecins du travail. Un questionnaire a été élaboré afin de décrire les caractéristiques des nanomatériaux produits ou utilisés dans les entreprises. Ce questionnaire doit être rempli par les médecins du travail en interaction avec les entreprises. Il a été adressé aux services de santé au travail interentreprises en mars 2010 et les premiers exemplaires remplis ont été reçus par le Cisme.

La cohorte Coset et l'action nanomatériaux du Cisme sont deux dispositifs à partir desquels un projet de surveillance des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux peut être élaboré. Coset est une cohorte professionnelle généraliste multiprofession multisecteur développée par le DST. La sélection des travailleurs inclus dans Coset se fait par tirage au sort d'actifs inscrits dans les principaux régimes de sécurité sociale. En termes de surveillance sanitaire, le protocole de Coset prévoit un suivi passif par interrogation des bases de données médico-administratives (PMSI, Sniiram, causes de décès) et un suivi actif par questionnaire. L'action nanomatériaux du Cisme a pour objectif d'informer les médecins du travail des services interentreprises sur les risques éventuels liés aux nanomatériaux et à leur fournir des outils permettant d'assurer la traçabilité de l'exposition aux nanomatériaux des travailleurs.

8. Programmes épidémiologiques envisagés dans d'autres pays

En août 2009, a eu lieu à Helsinki la 4^e conférence NanOEH (Nanotechnology – Occupational and Environmental Health, risques professionnels et environnementaux des nanotechnologies). Elle a permis de repérer les pays dans lesquels était menée une réflexion sur un suivi épidémiologique des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux et d'établir des contacts. Au-delà des déclarations d'intention, une réflexion approfondie avait cours dans deux pays aux États-Unis et à Singapour.

Aux États-Unis, le sujet est porté par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). En 2009, le NIOSH a recommandé la création d'un enregistrement des travailleurs potentiellement exposés constituant une étape préparatoire à la mise en œuvre d'une cohorte [109]. La mise en œuvre de l'enregistrement des travailleurs implique d'identifier les compagnies susceptibles de produire, manipuler ou transformer des nanomatériaux, d'obtenir la collaboration des entreprises et la participation des travailleurs, de collecter des données d'exposition et de gérer des questions relatives au respect du secret industriel et de la confidentialité des données individuelles recueillies. Si l'enregistrement des travailleurs constitue une base de population pour monter une étude de cohorte, il peut également servir d'outil pour la surveillance ou pour la communication sur les risques. À Singapour, c'est le département d'épidémiologie et de santé publique de la faculté de médecine qui mène la réflexion sur le suivi épidémiologique des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux. Un enregistrement des travailleurs a débuté parmi le personnel des laboratoires de recherche de l'université. À notre connaissance, aucun projet de ce type n'est mené en Europe à l'échelle d'un pays. Des entreprises comme BASF en Allemagne ou des organismes de recherche comme le Commissariat à l'énergie atomique en France procèdent toutefois à l'enregistrement des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux à des fins médico-légales et de gestion des risques dans l'entreprise.

Afin d'anticiper les besoins de mises en commun des données collectées dans différents pays, il paraît utile de travailler en amont à la standardisation des protocoles d'études épidémiologiques et à la définition d'un minimum d'informations communes à recueillir. La nécessité d'une collaboration internationale a été établie entre le NIOSH, l'InVS et l'université de Singapour lors du congrès NanOEH 2009 mais la forme que prendra cette collaboration n'est pas encore clairement définie.

9. Étude exploratoire auprès des entreprises et des laboratoires

Afin d'alimenter la réflexion sur la faisabilité du dispositif de surveillance épidémiologique en construction, il s'est avéré nécessaire d'entrer en relation avec quelques entreprises ou organismes de recherche et développement intervenant dans le champ des nanomatériaux. L'étude exploratoire a volontairement été limitée à quelques nanomatériaux considérés comme prioritaires et à quelques entreprises les produisant ou les utilisant.

9.1 CHOIX DES NANOMATÉRIAUX CONSIDÉRÉS COMME PRIORITAIRES

D'après les études toxicologiques, la toxicité biologique des nanomatériaux dépend tout autant de paramètres physiques et, notamment de la taille et de la forme des objets, que de paramètres chimiques tels que la composition du matériau. Chaque nanomatériau constitue donc en lui-même un champ d'étude à part entière. Du fait de leur extrême diversité et des paramètres physiques et chimiques susceptibles d'influer sur leur toxicité, il était nécessaire de restreindre l'étude exploratoire à un petit nombre de nanomatériaux. Différents critères relatifs à la dangerosité du matériau, à l'exposition des travailleurs et à la perception politique et sociale des risques encourus ont été pris en compte dans le choix des nanomatériaux prioritaires.

9.1.1 Critères de dangerosité

Les études toxicologiques (*in vivo* et *in vitro*) permettent théoriquement de comparer les effets toxiques des différents types de nanomatériaux. Le rapport de l'Institut Robert Sauvé en santé et en sécurité du travail paru en avril 2008 synthétise les résultats des études toxicologiques publiées jusqu'à la mi-2007 par famille de nano-objets en abordant de façon systématique les différentes voies d'exposition et les effets sur les différents organes ou systèmes [110]. Il ressort de ce travail que les nanomatériaux les plus étudiés sont les nanotubes de carbone, le dioxyde de titane et le noir de carbone et que les études toxicologiques portant sur les différents types de nanomatériaux sont parcellaires. Il s'en suit que le classement des nano-objets selon leur dangerosité potentielle est difficile en l'état actuel des connaissances.

Le potentiel de dangerosité des nano-objets peut également être prédit en fonction des caractéristiques physico-chimiques que sont :

- la forme : par comparaison à l'amiante, les toxicologues estiment que les nano-objets se présentant sous forme de fibres sont susceptibles d'exercer des effets toxiques dès lors qu'ils ont un rapport d'élongation (longueur/diamètre) supérieur à 3, qu'ils sont biopersistants dans les poumons (à savoir qu'ils ne se dissolvent pas ou ne se cassent pas en fragments de longueur inférieure à 20 micromètres) et qu'ils sont présents en nombre suffisant pour causer l'activation chronique des cellules inflammatoires, la génotoxicité, la fibrose et le cancer dans les tissus cibles [64]. Dans la mesure où les nanotubes de carbone ont un rapport d'élongation supérieur à 3, ils peuvent présenter un danger pour la santé que confirment les études toxicologiques parues récemment [64-67] ;
- la solubilité : la solubilité est un critère de dangerosité fréquemment évoqué dans les publications [110]. Les particules solubles se dissolvent au contact des liquides biologiques et la toxicité est alors gouvernée non par la taille ou la forme des particules mais par la nature chimique du matériau dont elles sont constituées. Des nanomatériaux comme le dioxyde de titane ou le noir de carbone sont insolubles contrairement à d'autres comme la silice qui serait un peu plus soluble dans les liquides biologiques [111].

Le dioxyde de titane et le noir de carbone engendrent des cancers du poumon chez le rat et ces deux matériaux ont été classés en catégorie 2B par le Circ (possiblement cancérigène pour l'homme) [62,112]. La silice amorphe est classée en catégorie 3 (ne pouvant pas être classée quant à sa cancérigénicité chez l'homme) par cette même instance [113].

9.1.2 Critères d'exposition des travailleurs

En termes d'exposition, la connaissance du nombre de travailleurs exposés professionnellement aux différents types de nanomatériaux en France et du niveau d'exposition des travailleurs serait essentielle pour sélectionner les nanomatériaux à inclure en priorité dans un suivi épidémiologique. En termes de niveau d'exposition, les quelques campagnes de mesure réalisées sont d'interprétation difficile. Pour ce qui est du nombre de travailleurs exposés,

les seules informations dont on dispose sont le nombre de travailleurs employés sur les sites de fabrication des nanomatériaux (tableau 3) [108]. Les sites de fabrication employant le plus grand nombre de personnes sont les sites de production de silices amorphes, d'alumines, de dioxyde de titane, de noir de carbone et de terres rares nanométriques. Il faut cependant noter que sur certains sites, une partie seulement de la production se fait à l'échelle nanométrique (notamment sur le site fabricant de l'alumine et du dioxyde de titane) et que le nombre de personnes employées sur les sites de la production n'est pas forcément proportionnel au nombre de personnes potentiellement exposées aux nanomatériaux. On ne dispose par ailleurs d'aucune information sur le nombre de travailleurs employés sur des sites transformant ou utilisant des nanomatériaux.

Dans le cadre de la mise en place d'un dispositif de surveillance prospectif des personnes exposées professionnellement aux poudres de nano-objets, il est également indispensable d'anticiper sur le développement industriel à venir de certains matériaux émergents comme les nanotubes de carbone et ne pas se contenter d'observer le nombre de travailleurs actuellement concernés.

9.1.3 Critères liés aux attentes politiques et sociétales

Au-delà des critères scientifiques énoncés précédemment, des éléments de nature politique ou sociétale peuvent être intégrés dans la procédure de choix des nanomatériaux.

Dans le cadre des travaux du groupe intitulé "nanomatériaux manufacturés" de l'OCDE, un programme de parrainage des essais de sécurité par les différents pays membres a été décidé. Dans cette perspective, une liste prioritaire de 14 nanomatériaux manufacturés a été établie. Cette liste est basée sur des critères de commercialisation des nanomatériaux (commercialisation en novembre 2007 lors des travaux du groupe ou commercialisation à prévoir dans un avenir proche). La liste est la suivante :

- fullerènes (C60) ;
- nanotubes de carbone monofeuillet ;
- nanotubes de carbone multifeuillet ;
- nanoparticules d'argent ;
- nanoparticules de fer ;
- noir de carbone ;
- dioxyde de titane ;
- oxyde d'aluminium ;
- oxyde de cérium ;
- oxyde de zinc ;
- dioxyde de silicium ;
- polystyrène ;
- dendrimères ;
- nano-argiles.

La France a officiellement décidé de parrainer les essais de sécurité portant sur le dioxyde de titane et les silices amorphes. Elle contribue également aux essais de sécurité sur les nanotubes de carbone et l'argent.

Un grand débat public portant sur les nanotechnologies a été organisé en France par la Commission nationale du débat public (CNDP) dans 17 villes de France entre le 15 octobre 2009 et le 23 février 2010. Des échanges permanents avec le public, un atelier miroir et des événements médiatiques ont également eu cours. Un compte-rendu du débat a été rédigé par la CNDP. Au fil du débat, des craintes ont été exprimées de façon itérative concernant les risques pour la santé humaine, notamment liés aux nanotubes de carbone, aux nanoparticules d'argent, au dioxyde de titane nanométrique et aux nanomatériaux contenus dans les aliments (silice principalement). D'après les informations disponibles aujourd'hui en France, l'exposition aux nanoparticules d'argent affecterait plus la population générale que les travailleurs.

9.1.4 Les quatre nanomatériaux considérés comme prioritaires au lancement du projet

Devant le caractère parcellaire des connaissances en matière de toxicologie et d'exposition des travailleurs, il n'a pas été possible d'adopter une démarche systématique pour le choix des nanomatériaux pouvant être considérés comme prioritaires. La sélection s'est essentiellement basée sur les connaissances toxicologiques existantes, sur les tonnages

de production, sur le développement industriel attendu de certains nanomatériaux et sur la cohérence avec les choix faits par la France dans le cadre du dispositif de parrainage des essais toxicologiques de l'OCDE.

Quatre nanomatériaux ont ainsi été considérés comme prioritaires en l'état actuel des connaissances :

- les nanotubes de carbone du fait de leur caractère émergent et des études toxicologiques évoquant des effets similaires à ceux de l'amiante ;
- le dioxyde de titane classé 2B par le Circ et produit en France en quantité importante ;
- le noir de carbone classé 2B par le Circ et produit en France en quantité importante ;
- la silice amorphe classée 3 par le Circ et produite en France en quantité importante.

9.2 Sélection des entreprises

L'objectif étant de réunir des informations permettant de construire le dispositif de surveillance et d'en documenter la faisabilité, il n'y avait pas de nécessité à travailler sur un échantillonnage aléatoire d'entreprises. Les contacts avec les organismes de recherche et les entreprises ont donc été établis en fonction des informations portées à la connaissance de l'InVS et des opportunités. Des fédérations et organismes professionnels ont également été consultés : l'Union des industries de la chimie, la fédération des entreprises de la beauté, le Centre d'information sur le ciment et ses applications et l'Association technique de l'industrie des liants hydrauliques.

Les entreprises et organismes de recherche contactés avaient tous en commun la fabrication, la transformation ou l'utilisation de l'un des quatre nanomatériaux identifiés comme étant prioritaires : les nanotubes de carbone, le noir de carbone, les silices amorphes ou le dioxyde de titane nanométriques. Pour chacun de ces quatre nanomatériaux, au moins un site de fabrication a été contacté. Pour les entreprises utilisatrices, les informations disponibles étaient plus disparates et trois entreprises ont été démarchées, l'une dans le secteur de la fabrication de pneumatiques, les deux autres dans le secteur cosmétique.

Au total, sept entreprises ont été contactées par l'InVS. Quatre entreprises ont organisé une journée d'échange et de visite permettant à l'InVS de se rendre sur six sites industriels de fabrication/transformation de nanomatériaux : un site pilote de fabrication de nanotubes de carbone, un site pilote de formulation de nanotubes de carbone, un site de fabrication de silice précipitée, un site de fabrication de silice pyrogénée, un site de fabrication de noir de carbone et un site de fabrication de dioxyde de titane nanométrique. Deux entreprises utilisatrices de nanomatériaux (l'une fabricant des pneumatiques, la seconde appartenant au secteur cosmétique) n'ont pas souhaité recevoir l'InVS. L'une d'elle a toutefois accepté de nous transmettre des informations sur l'utilisation de poudre de nano-objets dans l'entreprise et sur le nombre de travailleurs potentiellement concernés. Elle nous a également introduit auprès d'entreprises fabricant des nano-objets. Au terme d'une longue négociation, une troisième entreprise utilisatrice (du secteur de la cosmétique) a accepté d'ouvrir ses portes à l'InVS. L'InVS a également rencontré les équipes d'un organisme public actif en matière de recherche et développement produisant et manipulant une grande diversité de nanomatériaux et celle d'un laboratoire de recherche fondamentale en physique du Centre national de la recherche scientifique produisant et caractérisant des nanotubes de carbone.

9.3 DÉROULEMENT DES ÉCHANGES ET DES VISITES DE SITE

Sur les différents sites visités, l'InVS était habituellement accueilli par une délégation de personnes comportant au minimum le directeur du site, le responsable du service fabricant ou utilisant les nanomatériaux, le responsable hygiène, sécurité, environnement et le médecin du travail. D'autres personnes pouvaient également être présentes telles que le coordonnateur médical de l'entreprise, le ou les toxicologue(s) d'entreprise, l'épidémiologiste d'entreprise, le secrétaire du Comité d'hygiène et de sécurité et des conditions de travail, etc.

Lors des échanges avec les industriels, les principales informations recueillies concernaient l'historique du site industriel, les procédés de fabrication ou d'utilisation des nano-objets, les applications industrielles des nano-objets manufacturés, l'organisation du travail et de la sous-traitance, les moyens de protection individuels et collectifs, le nombre de travailleurs susceptibles d'être exposés, les campagnes métrologiques mises en œuvre et le suivi médical proposé aux travailleurs susceptibles d'être exposés.

Une visite des ateliers produisant ou manipulant des nano-objets était également programmée. Au terme de la journée, était abordée la possibilité d'une collaboration à un dispositif de surveillance aux côtés de l'InVS.

9.4 INFORMATIONS RECUEILLIES

L'ensemble des informations recueillies au cours des visites de sites industriels sont synthétisées dans le tableau 3.

9.4.1 Les différents types de sites visités

À partir de l'historique des différents sites de fabrication visités et de la caractérisation des nanomatériaux, il est possible d'établir une typologie des nanomatériaux fabriqués. On peut distinguer les nanomatériaux anciens fabriqués de longue date que sont les silices amorphes et le noir de carbone et les nanomatériaux émergents comme les nanotubes de carbone. La production de dioxyde de titane nanométrique occupe une place intermédiaire dans ce classement.

9.4.1.1 Les sites produisant ou utilisant du noir de carbone, de la silice amorphe ou du dioxyde de titane nanométrique

D'après les industriels, le procédé de production des nanomatériaux anciens a depuis toujours conduit à la fabrication de particules primaires de taille nanométrique. Très vite (en moins d'une seconde), à l'intérieur même des réacteurs de fabrication, les particules primaires s'agrègent puis s'agglomèrent pour former des particules de taille plus importante. Des liaisons de forte intensité interviennent dans la formation des agrégats et il est quasiment impossible de les dissocier. Mettant en jeu des liaisons de plus faible intensité, les agglomérats sont en revanche plus faciles à disperser, notamment au sein d'une matrice. Les agglomérats/agrégats de noir de carbone et de silice amorphe présentent bien une nanostructure permettant de les classer parmi les nanomatériaux. Dans les sites industriels visités, le noir de carbone et la silice précipitée sont produits depuis une cinquantaine d'année. La fabrication de silice pyrogénée a été introduite plus récemment (en 2002) et se fait dans des installations plus modernes avec un degré de confinement du procédé plus avancé.

La fabrication de dioxyde de titane nanométrique correspond à une évolution du procédé de production du dioxyde de titane pigmentaire. Elle a débuté en 1986, atteignant un niveau de production industrielle en 1990. À l'instar des silices amorphes et du noir de carbone, les particules primaires de dioxyde de titane s'agrègent et s'agglomèrent très rapidement à l'intérieur du réacteur formant des particules nanostructurées de taille micronique.

Sur les sites industriels produisant de la silice précipitée, du dioxyde de titane et du noir de carbone, les travailleurs sont exposés à des poussières d'agrégats/agglomérats. Sur les sites de fabrication de silice précipitée et de dioxyde de titane, l'empoussièrement est manifeste (dépôt de matière pulvérulente dans tout l'environnement de l'atelier). Il est moindre sur le site de fabrication de silice pyrogénée de conception beaucoup plus récente. Pour les silices amorphes et le dioxyde de titane, les valeurs limites d'exposition professionnelle (Vlep) contraignantes qui s'appliquent en France sont celles définies pour les poussières réputées sans effet spécifique [114]. Ce vocable recouvre les poussières qui ne sont pas en mesure de provoquer seules sur les poumons ou sur tout autre organe ou système du corps humain d'autre effet que celui de la surcharge. Dans les locaux à pollution spécifique, les concentrations moyennes en poussières inhalables et alvéolaires de l'atmosphère inhalée par une personne, évaluées sur une période de huit heures, ne doivent pas dépasser respectivement 10 et 5 mg/m³. Les sites de fabrication de silice précipitée et de dioxyde de titane nanométriques visités effectuent des mesures de l'aérosol dans l'atmosphère de travail qui ne dépassent pas les valeurs moyennes d'exposition (VME). Il faut cependant préciser que l'INRS recommande une réévaluation à la baisse de ces Vlep [114]. L'argumentaire est basé sur trois types d'argument :

- ces valeurs limites ont été adoptées par un décret datant de 1984 qui ne prend pas en compte l'évolution des connaissances et les positions d'autres pays intervenues depuis ;
- elles correspondent à des empoussièrement considérés comme excessifs par les professionnels en matière d'hygiène et de sécurité (dépôt de matière pulvérulente dans tout l'environnement du poste de travail, sur les vêtements et dans les cheveux, vue gênée par un nuage de poussières, gênes oculaires, nasales et respiratoires) ;
- l'établissement de ces valeurs ne repose sur aucune base toxicologique objective.

La VME pour les poussières inhalables de noir de carbone est fixée à 3,5 mg/m³. Il s'agit d'une valeur limite réglementaire indicative n'ayant pas fait l'objet d'un décret en Conseil d'État [115].

Synthèse des informations recueillies par l'InVS auprès des différents sites industriels produisant, transformant ou utilisant des poudres de nano-objets, 2008-2009

Secteur d'activité	Activité	Type de NM	Date de début de production/ utilisation	Caractéristiques de l'exposition	Nombre de personnes potentiellement exposées	Suivi médical systématique					Collaboration
						Service médical	Examen clinique	EFR	Bilan sanguin	Autres	
Public R & D	Production Utilisation Caractérisation	NTC	Variable selon les NM considérés	Exposition peu probable	Effectif prévalent au 2 octobre 2008 : NTC : 50-100 Autres : 150-200	Autonome	A l'embauche puis annuel	A l'embauche	A l'embauche puis annuel	Analyses d'urine à l'embauche puis annuelles	Affichée
		TiO ₂ Autres NM									
Chimie R & D	Production pilote	NTC	Fin 2003	Exposition peu probable à des pelotes de NTC	Effectif cumulé au 9 septembre 2008 : NTC : 0-50	De site	Annuel	Annuelle	Annuel	Radio pulmonaire à l'embauche Radio pulmonaire à l'embauche	Affichée
Chimie R & D	Formulation	NTC	2006	Exposition peu probable à des pelotes de NTC		Interentreprises	Annuel	Annuelle incluant un test à la métacholine	Annuel	Radio pulmonaire à l'embauche	Affichée
Chimie	Fabrication	Silice précipitée	1960	Exposition probable à des formes agrégées / agglomérées de particules primaires nanométriques	Effectif prévalent au 12 mai 2009 : Silice : 0-50	Autonome	Annuel	Tous les deux ans		Radio pulmonaire à l'embauche puis tous les deux ans à partir de 35 ans	Possible
Chimie	Fabrication	Silice pyrogénée	2002	Exposition peu probable à des formes agrégées / agglomérées de particules primaires nanométriques	Effectif prévalent au 24 septembre 2009 : Silice : 0-50	Autonome					Possible
Chimie	Fabrication	Noir de carbone	1961	Exposition probable à des formes agrégées / agglomérées de particules primaires nanométriques	Effectif prévalent au 23 septembre 2009 : Noir de carbone : 50-100	Interentreprises	Tous les six mois ou annuel	Tous les trois ans		Radio pulmonaire tous les 5 à 10 ans	Possible

R & D : recherche et développement ; NTC : nanotubes de carbone ; TiO₂ : dioxyde de titane ; EFR : exploration fonctionnelle respiratoire.

I TABLEAU 3 I

Synthèse des informations recueillies par l'InVS auprès des différents sites industriels produisant, transformant ou utilisant des poudres de nano-objets, 2008-2009 (suite)

Secteur d'activité	Activité	Type de NM	Date de début de production/ utilisation	Caractéristiques de l'exposition	Nombre de personnes potentiellement exposées	Suivi médical systématique				Collaboration
						Service médical	Examen clinique	EFR	Bilan sanguin	
Chimie	Fabrication	TiO ₂	1986	Exposition probable à des formes agrégées / agglomérées de particules primaires nanométriques	Effectif prévalent au 8 octobre 2009 ; TiO ₂ : 100-150	Autonome	Annuel	Tous les trois ans		Possible
Cosmétique	Utilisation	TiO ₂	1986	Exposition peu probable à des formes agrégées / agglomérées de particules primaires nanométriques	Effectif prévalent au 11 mai 2010 TiO ₂ : 0-50	Autonome	Annuel	Tous les un ou deux ans	Semestriel	Possible
Cosmétique Pneumatique	Utilisation Utilisation	TiO ₂ Noir de carbone Silice précipitée			Inconnu Noir de carbone et silice : 0-50					Difficile Difficile

R & D : recherche et développement ; NTC : nanotubes de carbone ; TiO₂ : dioxyde de titane ; EFR : exploration fonctionnelle respiratoire.

Parallèlement aux campagnes météorologiques visant à mesurer une concentration massique, des mesures de concentration en nombre ou en surface ont été mises en œuvre en partenariat avec des laboratoires de recherche comme celui de l'INRS ou de l'Institut national de l'environnement industriel et des risques sur certains des sites visités. Sur le site de production de dioxyde de titane, les résultats des campagnes de mesure, s'ils confirment l'exposition à des formes agrégées ou agglomérées de nanoparticules, sont d'interprétation difficile en termes d'effets sanitaires potentiels.

Il n'est pas exclu que les personnes exposées professionnellement aux nanomatériaux puissent également être exposés à d'autres nuisances (physiques, chimiques ou liées à l'organisation du travail) dont il faudra tenir compte dans les études épidémiologiques. C'est ainsi que sur le site de fabrication de dioxyde de titane nanométrique, les travailleurs sont exposés à la radioactivité du minerai utilisé alors que sur le site de fabrication de silice précipitée, l'exposition à la silice cristalline ne peut être exclue du fait de l'utilisation de sable comme matière première.

9.4.1.2 Les sites produisant ou utilisant des nanotubes de carbone

La production et la manipulation de nanomatériaux émergents tels que les nanotubes de carbone se déroulent essentiellement dans le cadre d'activité de recherche et développement que ce soit au sein d'organisme public ou dans le secteur privé. Les nanotubes de carbone sont synthétisés, soit par croissance sur des surfaces de silicium, soit sous forme de pelotes. Du fait de l'importance des moyens de protection mis en œuvre sur les différents sites visités qu'ils soient individuels ou collectifs (confinement de la chaîne de production et de manipulation, enfûtage sécurisé, extraction d'air sur filtre High Efficiency Particulate Air Filter), l'exposition apparaît peu probable. La culture de protection est par ailleurs très développée et le personnel qualifié bénéficie d'une formation spécifique sur les nanomatériaux. Des incidents peuvent néanmoins se produire. C'est ainsi que sur le site de recherche et développement où sont formulés les nanotubes de carbone, un sac de pelotes de nanotubes de carbone s'est répandu sur le sol contaminant l'atmosphère de l'atelier. L'activité a repris après sécurisation du procédé.

Une campagne de mesure des nanotubes de carbone dans l'ambiance de travail a été réalisée par l'INRS sur les postes de travail *a priori* les plus exposés. Des nanotubes de carbone unitaires n'ont été isolés qu'exceptionnellement lors de manipulation dans des conditions volontairement très dégradées (communication personnelle).

Les nanotubes de carbone ne sont pour l'instant pas produits à l'échelle industrielle en France. Actuellement, les capacités de production du pilote de recherche sont de 3 kg/heure soit 7 à 8 tonnes/an. La décision de construire un pilote industriel capable de produire 50 kg/heure soit 400 tonnes/an a été prise en juin 2009. L'entreprise concernée est actuellement en recherche de marché. Ce sont davantage les propriétés de conductivité électrique qui sont recherchées par les entreprises clientes que les propriétés de renfort. Le noir de carbone nanométrique est le principal concurrent des nanotubes de carbone.

9.4.2 Suivi médical sur les sites visités

La surveillance médicale des salariés est exercée par des services de santé au travail autonomes ou interentreprises. Aucune surveillance médicale spécifique n'est proposée pour les travailleurs susceptibles d'être exposés aux nanomatériaux à l'exclusion d'un site industriel sur lequel un dosage de la CRP est intégré au suivi médical. Cependant, en raison de leur exposition possible à d'autres nuisances, les travailleurs bénéficient tous d'une surveillance médicale renforcée et, pour certains, d'examen complémentaires systématiques tels que des explorations fonctionnelles respiratoires, des radiographies pulmonaires ou des bilans sanguins. Ces examens peuvent être réalisés à l'embauche et/ou répétés dans le temps tous les un à trois ans. Les examens sanguins comprennent généralement une numération formule sanguine, un bilan de la fonction hépatique (transaminases, gamma-GT) et un bilan de la fonction rénale (créatininémie).

9.4.3 Possibilités de collaboration à un dispositif de surveillance épidémiologique

Les sites de recherche et développement publics ou privés affichent clairement leur volonté de participer avec l'InVS à la mise en place d'un dispositif de surveillance épidémiologique. Les autres sites producteurs de nano-objets n'excluent pas la possibilité de collaborer au dispositif de surveillance après avoir pris connaissance du protocole.

L'une des deux entreprises du secteur cosmétique contactée déclare, dans un courrier adressé à l'InVS, avoir arrêté d'utiliser des nanomatériaux dans les produits cosmétiques qu'elle fabrique. Elle n'aborde pas explicitement le sujet de

l'utilisation du dioxyde de titane et de l'oxyde de zinc nanométriques qu'elle avait pourtant admis introduire dans les crèmes de protection solaire lors d'un premier contact.

Invoquant les mécanismes d'agrégation et d'agglomération, l'entreprise fabricant des pneumatiques ne souhaite pas qualifier de nanomatériaux la silice précipitée et le noir de carbone qu'elle utilise. La conduite d'études épidémiologiques chez les travailleurs des entreprises utilisatrices lui paraît par ailleurs peu pertinente en raison des très nombreuses expositions associées.

9.5 CAS PARTICULIER DES LABORATOIRES DE RECHERCHE

D'après l'Afsset, en 2008, environ 7 000 personnes travaillant dans des laboratoires de recherche publics étaient susceptibles d'être exposées aux nanomatériaux. Les nanomatériaux étaient très diversifiés et les quantités produites ou manipulées annuellement faibles (de quelques milligrammes à quelques dizaines de kilogrammes). Plusieurs raisons ont poussé le DST à ne pas envisager l'inclusion dans un dispositif de surveillance prospectif des personnels des laboratoires :

- la dispersion géographique des unités de recherche sur le territoire national et le petit nombre de personnes potentiellement exposées dans chaque unité ;
- la diversité de statut et le turn-over important de certaines catégories de personnel rendant le recensement des personnes potentiellement exposées difficile ;
- la grande diversité des expositions que ce soit sur le plan des caractéristiques physiques ou chimiques et le manque de standardisation des tâches effectuées par le personnel des équipes de recherche peu favorables à une évaluation quantitative des expositions.

Du fait de la grande diversité des nanomatériaux et du cas particulier que constitue chaque nanomatériau en termes de toxicité, l'étude exploratoire a volontairement été limitée à quelques nanomatériaux considérés comme prioritaires. Si le choix devait théoriquement être basé sur des données liées à la toxicité des différents types de nanomatériaux, à l'exposition des travailleurs et à la perception politique et sociétale, les connaissances sont en réalité très parcellaires. Au final, l'étude exploratoire a porté sur quatre nanomatériaux que sont les nanotubes de carbone, le noir de carbone, le dioxyde de titane nanométrique et les silices amorphes.

En résumé, dans les secteurs Recherche et développement, une centaine de personnes travaillent à la production ou à l'utilisation de nanotubes de carbone. La probabilité d'exposition des travailleurs est faible en raison de la prise en compte d'un grand nombre de mesures collectives et individuelles de protection.

En première approximation, sur les sites de fabrication de nanomatériaux contactés durant l'étude de faisabilité, une cinquantaine de personnes manipulent du noir de carbone, une soixantaine de la silice amorphe et environ 120 du dioxyde de titane nanométrique. Ces effectifs ne tiennent pas compte des autres sites de fabrication qui n'ont pas été contactés dans le cadre de l'étude de faisabilité (un site de fabrication de silice précipitée et trois sites de fabrication de noir de carbone dont un aurait fermé en septembre 2009). Sur les différents sites visités, l'exposition à des formes agrégées et agglomérées de nanoparticules apparaît comme probable.

Concernant les entreprises utilisatrices, l'entreprise du secteur de la cosmétique visitée considère qu'une quinzaine d'opérateurs manipulent de la poudre de dioxyde de titane lors des opérations de pesage des matières premières. Une trentaine de personnes sont susceptibles d'être en contact avec de la poudre de noir de carbone et de silice précipitée dans l'entreprise de fabrication de pneumatiques.

Dans les différentes entreprises contactées, les effectifs de travailleurs potentiellement concernés par un dispositif de surveillance épidémiologique sont en moyenne peu élevés. Si les entreprises relevant des secteurs de fabrication de nanomatériaux et de recherche et développement sont prêtes à collaborer, la participation des entreprises utilisatrices à un dispositif de surveillance épidémiologique est loin d'être acquise.

La possibilité de construire un dispositif de surveillance portant sur le personnel des laboratoires de recherche a été délibérément écartée du fait de la dispersion des effectifs, des difficultés prévisibles pour recenser les personnes concernées et de la difficulté à évaluer quantitativement l'exposition.

10. Les protocoles épidémiologiques pouvant être proposés

Les résultats des études expérimentales chez l'homme et chez l'animal et le rapprochement avec la problématique des conséquences sur la santé humaine d'une exposition à la pollution atmosphérique particulaire laissent à penser que les nanomatériaux seraient susceptibles d'exercer des effets toxiques chez l'homme. Étant donné l'absence d'études épidémiologiques concernant les nanomatériaux émergents (il existe des études épidémiologiques portant sur des nanomatériaux fabriqués de façon ancienne mais qui ont considéré la toxicité du matériau et non celle liée à la structure nanométrique), les risques pour la santé humaine sont peu documentés. Malgré les nombreuses incertitudes relatives aux effets cibles des nanomatériaux et les difficultés métrologiques à surmonter pour évaluer l'exposition des populations, il paraît utile de se mettre dès à présent en position de veille sur cette thématique. Bien que l'évaluation quantitative de l'exposition aux nanomatériaux pose problème, l'exposition des travailleurs reste probablement plus homogène et plus facile à caractériser que celle de la population générale. La conduite d'études épidémiologiques en milieu professionnel apparaît par conséquent prioritaire.

La surveillance épidémiologique pourrait être mise en œuvre selon différents schémas d'étude que sont :

- l'étude de cohorte prospective ;
- l'étude de cohorte rétrospective ;
- les enquêtes transversales.

10.1 ÉTUDE DE COHORTE PROSPECTIVE

Le suivi prospectif d'une cohorte de travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux s'impose comme le protocole épidémiologique le plus adapté au caractère émergent de la problématique, à la rareté présumée de l'exposition et à la nécessité de surveiller un large éventail d'événements de santé. Il s'agit du schéma d'étude initialement proposé par le groupe de travail de l'Iresp. Il permet en outre d'allier des objectifs de surveillance et des objectifs de recherche, notamment à travers le projet de constitution d'une biothèque.

Les paragraphes suivants décrivent la nécessité de restreindre le champ de la surveillance, les différentes modalités possibles pour l'inclusion des travailleurs dans la cohorte, la surveillance des effets sur la santé et la stratégie d'évaluation quantitative des expositions envisageable.

10.1.1 Restriction du champ de la surveillance

La famille des nanomatériaux inclut une très grande diversité de matériaux. Le type de matériau, l'état sous lequel il se trouve, sa composition chimique, la taille des particules primaires, la forme, le niveau d'agrégation/agglomération, l'état cristallin, la charge électrique, la porosité, la présence de revêtement de surface, la fonctionnalisation, la présence d'impureté sont autant de paramètres qui, d'après les études toxicologiques, influent sur la toxicité biologique des nanomatériaux. Par ailleurs, selon le type de matériau et l'état sous lequel il se trouve (nanomatériau massif, nano-objets en poudre, en suspension liquide ou aérienne), les circonstances d'exposition des travailleurs sont différentes et, pour certaines, encore peu étudiées. En matière d'étude épidémiologique, chaque nanomatériau constitue donc en lui-même un champ d'étude à part entière. Dans le cadre de la mise en place d'une étude de cohorte, il apparaît donc indispensable de circonscrire l'étude à des situations professionnelles dont on sait qu'elles conduisent à une exposition potentielle des travailleurs et de restreindre le champ de la surveillance à un petit nombre de nanomatériaux.

Au cours de l'étude exploratoire menée auprès des entreprises et des laboratoires de recherche, l'InVS a été essentiellement confronté à la manipulation de poudre de nano-objets sous forme agrégée et/ou agglomérée. Par ailleurs, l'éventualité d'une exposition des travailleurs lors de la manipulation de nano-objets sous forme de suspension liquide ou sous forme de matériaux massifs est encore peu documentée [9]. Aussi, dans un premier temps et en l'attente de données nouvelles, l'InVS a jugé intéressant de restreindre le champ d'intérêt de la surveillance épidémiologique à la seule manipulation de poudres de nano-objets.

L'étude exploratoire auprès des entreprises montre que certains industriels n'incluent pas les formes agrégées et agglomérées de nano-objets dans la définition des nanomatériaux. Il est donc utile d'énoncer explicitement que le dispositif de surveillance s'intéresse aux formes agrégées et agglomérées de nano-objets. D'autres appellations auraient pu être retenues comme, par exemple, celles de poudre de particules nanostructurées mais le terme de

particule renvoie à des nano-objets de forme plus ou moins sphérique et exclut par là même les nano-objets de forme allongée tels que les nanofibres, nanotubes, nano-fils et nano-bâtonnets.

Dans un premier temps, l'étude de cohorte prospective pourrait concerner les quatre nano-objets considérés comme prioritaires dans le cadre de l'étude exploratoire auprès des entreprises (nanotubes de carbone, noir de carbone, dioxyde de titane nanométrique, silice amorphe). Ce choix pourrait être revu ou complété en fonction de l'amélioration des connaissances en matière de toxicologie, d'épidémiologie et d'exposition et de l'évolution des procédés industriels fabricant ou utilisant des nanomatériaux.

10.1.2 Recrutement des travailleurs dans la cohorte

Le recrutement des travailleurs inclus dans une étude de cohorte prospective pourrait être envisagé de plusieurs façons différentes :

- par l'intermédiaire des entreprises ;
- par l'intermédiaire de la cohorte Coset ;
- par l'intermédiaire des médecins du travail des services de santé au travail interentreprises adhérant au Cisme.

10.1.2.1 Identification des travailleurs par l'intermédiaire des entreprises

C'est le mode de recrutement le plus habituel dans les cohortes en milieu professionnel. Il pose difficulté dans le champ des nanomatériaux en premier lieu parce que les entreprises utilisatrices ou transformatrices de nanomatériaux ne sont pas clairement identifiées en France. Par ailleurs, l'étude exploratoire auprès des entreprises et des organismes de recherche et développement a montré que selon les employeurs, sur chaque site, les travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux étaient en moyenne peu nombreux et ne représentaient qu'une petite partie des personnes employées par l'établissement. Pour réunir des effectifs de travailleurs suffisants, il sera par conséquent nécessaire d'établir des partenariats multiples avec les entreprises, ce qui est d'autant plus malaisé qu'un certain nombre d'entre elles paraissent hésiter à s'engager dans un projet de surveillance épidémiologique avec l'InVS.

Il s'agit cependant de la solution de choix si l'on souhaite se donner les moyens d'évaluer quantitativement l'exposition des travailleurs en intégrant des campagnes de mesure de l'aérosol particulaire dans l'ambiance des ateliers.

10.1.2.2 Identification des travailleurs à travers la cohorte Coset

Comme décrit précédemment, Coset vise à inclure un échantillon aléatoire d'actifs inscrits aux principaux régimes de sécurité sociale (Régime général, Mutualité sociale agricole et Régime des indépendants). Il est à prévoir que la majorité des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux soient affiliés au Régime général de la sécurité sociale. 200 000 travailleurs du régime général recrutés dans le cadre de la cohorte de recherche Constances doivent être inclus dans le projet Coset. Bien que la prévalence de l'exposition aux nanomatériaux parmi les salariés du régime général ne soit pas connue précisément, elle est sans doute faible et il est à prévoir qu'au sein de Coset les travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux soient en nombre insuffisant pour permettre une surveillance épidémiologique efficace de ce groupe de population. Par ailleurs, leur repérage au sein de la cohorte peut être source de difficultés. Enfin, il est à prévoir que la grande variabilité des nanomatériaux ne permettra pas de réunir des travailleurs exposés de façon homogène.

Enfin si le recrutement ne se fait pas par l'intermédiaire des entreprises, l'évaluation quantitative des expositions paraît compromise et si ce mode de recrutement est compatible avec des objectifs de surveillance, il n'est pas adapté à la conduite de projets de recherche.

10.1.2.3 Identification des travailleurs par l'intermédiaire des médecins du travail des services de santé au travail interentreprises adhérant au Cisme

Dans le cadre de l'action nanomatériaux menée par le Cisme, il serait possible de coopérer avec les médecins du travail des services interentreprises pour repérer des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux. Là encore, ce mode de recrutement, s'il permet de contourner la nécessité d'établir des collaborations avec les entreprises, ne permettra sans doute pas d'évaluer de façon quantitative l'exposition aux nanomatériaux des travailleurs. On peut en effet s'attendre à une non-standardisation des données d'exposition portées à la connaissance des médecins du travail.

10.1.3 Modalité de surveillance des effets sur la santé

Des modalités de surveillance des événements de santé plus ou moins élaborées peuvent être envisagées dans le cadre d'un suivi épidémiologique prospectif. Les tableaux 4, 5 et 6 présentent les modalités possibles de surveillance des effets suspectés des nanomatériaux respectivement sur le système respiratoire, sur le système cardiovasculaire et sur le système nerveux central. Ces tableaux résultent de discussions menées avec différents chercheurs.

Certains événements de santé peuvent être recueillis passivement par interrogation de bases de données. Il s'agit :

- des causes de décès qui sont recueillies pour l'ensemble de la population habitant sur le territoire français ;
- des affections de longue durée (ALD) et des consommations médicamenteuses pour les personnes affiliées aux différents régimes de sécurité sociale. Ces données ne peuvent cependant pas être exploitées de façon brute. Des algorithmes doivent être élaborés pour chaque pathologie étudiée ;
- des diagnostics portés à l'issue d'un séjour hospitalier dans le PMSI pour les personnes hospitalisées.

D'autres indicateurs d'effet nécessitent la mise en place d'un dispositif actif de recueil de données directement au sein de l'InVS (questionnaire postal ou téléphonique), dans les services de santé au travail ou les centres d'examen de santé, en collaboration avec un service médical ambulatoire ou hospitalier spécialisé ou avec des équipes de recherche.

Si le manque de spécificité de certains examens (par exemple les dosages de marqueurs d'inflammation systémique) est critique en termes de suivi médical individuel et de restitution des résultats au travailleur, il l'est moins en termes de surveillance épidémiologique. En effet, il est toujours possible d'accompagner la mise en œuvre d'un examen d'un interrogatoire sur les facteurs susceptibles de faire varier le résultat et d'en tenir compte lors de l'analyse.

Le choix des modalités de surveillance dépend d'un certain nombre de facteurs comme la solidité des hypothèses sur les effets suspectés d'une exposition aux nanomatériaux, les contraintes logistiques ou encore des facteurs d'ordre économique. Compte tenu des incertitudes sur les effets sanitaires d'une exposition aux nanomatériaux et de la difficulté à localiser les travailleurs susceptibles d'être exposés, il semble difficile de proposer dès aujourd'hui un suivi actif très élaboré. Il est par ailleurs souhaitable que le dispositif de surveillance épidémiologique proposé soit simple et ait un caractère généraliste. **De ce fait et dans un premier temps, un suivi sanitaire minimal associant une surveillance passive et un recueil actif de données de santé par questionnaire peut être mis en place.**

Une surveillance de la mortalité est très facile à mettre en œuvre mais elle n'est pas suffisante. Du fait de la longueur des délais de latence pour voir apparaître certaines pathologies, elle gagnerait à être accompagnée de la mise en place d'une surveillance de la morbidité et de marqueurs d'effets intermédiaires ne se traduisant pas encore par des phénomènes morbides.

TABLEAU 4 |

Modalités de surveillance des effets potentiels sur le système respiratoire

Pathologies et événements de santé à surveiller	Type de suivi	Lieu de recueil de données	Indicateurs et méthodes	Commentaires
	Suivi passif	InVS	Causes de décès Diagnostic PMSI Diagnostic ALD Consommations médicamenteuses	
		InVS	Symptômes respiratoires déclarés par questionnaire (questionnaire ECHRS) Diagnostics déclarés par questionnaire	Indicateurs peu sensibles et peu spécifiques
<ul style="list-style-type: none"> - Inflammation pulmonaire et systémique / stress oxydant - Survenue ou aggravation de pathologies respiratoires chroniques (asthme, BPCO) et exacerbation des symptômes - Augmentation de la fréquence des infections pulmonaires - Fibrose pulmonaire - Cancer pulmonaire - Plaques pleurales et mésothéliome pleural (effet spécifique aux NTC) 	Suivi actif	Service de santé au travail ou centres d'examen de santé	<p>Dosage sanguin de marqueurs d'inflammation systémique et de stress oxydant</p> <p>Spirométrie</p> <p>Spirométrie après dilatation bronchique à la ventoline</p> <p>Test de diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO)</p> <p>Exploration fonctionnelle respiratoire approfondie avec mesure de la capacité pulmonaire totale</p>	<p>Indicateurs très sensibles mais peu spécifiques CRP : marqueur d'inflammation aiguë Données pouvant être recueillies auprès des SST intégrant des bilans sanguins dans le suivi des travailleurs</p> <p>Nécessite un personnel formé et une standardisation des méthodes Permet de différencier les troubles obstructifs (asthme, BPCO) et les troubles restrictifs (fibrose)</p> <p>Différenciation de l'asthme et des BPCO (asthme caractérisé par une réversibilité des troubles ventilatoires après dilatation bronchique)</p> <p>Indicateur de pathologies affectant l'interstitium pulmonaire (emphysème, fibrose)</p>
		Équipe de recherche	Radiographie thoracique Scanner thoracique Dosage de marqueurs d'inflammation pulmonaire sur condensat d'air exhalé	<p>Exposant aux rayonnements ionisants Données pouvant être recueillies auprès des SST intégrant des radios dans le suivi des travailleurs</p> <p>Exposant aux rayonnements ionisants, coûteux Méthode peu invasive Problème de reproductibilité (très petites quantités recueillies) Jamais mis en œuvre sur les lieux de travail</p>

BPCO : broncho pneumopathie chronique obstructive ; NTC : nanotubes de carbone ; PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information ; ALD : affections longue durée ; ECHRS : European Community Respiratory Health Survey ; DLCO : diffusion libre du monoxyde de carbone ; SST : services de santé au travail.

Modalités de surveillance des effets potentiels sur le système cardiovasculaire

Pathologies et événements de santé à surveiller	Type de suivi	Lieu de recueil de données	Indicateurs et méthodes	Commentaires
<ul style="list-style-type: none"> - Modification du rythme cardiaque - Dysfonctionnement du système nerveux autonome - Modification du tonus vasculaire et de la tension artérielle - Altération de la coagulation et dysfonction endothéliale - Progression de l'athérosclérose - Infarctus du myocarde - Accidents vasculaires cérébraux ischémiques - Thromboses - Arythmies cardiaques - Insuffisance cardiaque - Arrêts cardiaques 	<p>Suivi passif</p> <p>InVS</p>	<p>Causes de décès</p> <p>Diagnostic PMSI</p> <p>Diagnostic ALD</p>	<p>Bon indicateur pour les pathologies à forte létalité</p> <p>Indicateur intéressant pour repérer les infarctus du myocarde et plus globalement les syndromes coronaires aigus, les AVC, les troubles du rythme</p> <p>Repérage possible à travers les actes pratiqués (angioplastie, implants de défibrillateurs, ...)</p> <p>5 ALD pour maladies cardiovasculaires (HTA sévère, maladie coronaire, insuffisance cardiaque grave, artériopathies chroniques, accident vasculaire cérébral invalidant)</p> <p>Indicateur non exhaustif</p> <p>Indicateur éventuellement intéressant pour les maladies coronaires dans leur ensemble</p> <p>Consommations médicamenteuses</p> <p>Diagnostics déclarés par questionnaire</p> <p>Tension artérielle</p> <p>Dosage sanguin de marqueurs de coagulation et de dysfonction endothéliale</p> <p>Fréquence cardiaque et variabilité de la fréquence cardiaque mesurée sur ECG de 24h</p> <p>Épaisseur de l'intima-media carotidienne mesurée par échographie</p> <p>Hyperémie réactive de l'avant-bras après occlusion veineuse</p>	

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information ; ALD : affections longue durée ; ECG : électrocardiogramme.

TABLEAU 6 |

Modalités de surveillance des effets potentiels sur le système nerveux central

Pathologies et événements de santé à surveiller	Type de suivi	Lieu de recueil de données	Indicateurs et méthodes	Commentaires
<ul style="list-style-type: none"> - Altérations des fonctions cognitives et motrices - Maladie d'Alzheimer - Maladie de Parkinson - SLA 	Suivi passif	InYS	Causes de décès	Indicateur intéressant pour la SLA mais pas pour les maladies d'Alzheimer et de Parkinson (mal codées dans les certificats de décès)
			Diagnostic PMSI	
	Suivi passif	InYS	Diagnostic ALD	Indicateur intéressant pour la maladie d'Alzheimer Indicateur intéressant pour la maladie de Parkinson dès lors qu'elle donne lieu à un traitement médicamenteux
			Consommations médicamenteuses	Indicateur intéressant pour la maladie d'Alzheimer et la SLA (thérapeutiques très spécifiques) un peu moins pour la maladie de Parkinson
	Suivi actif	InYS	Diagnosics déclarés par questionnaire	Bon indicateur pour la maladie de Parkinson mais peu intéressant pour la maladie d'Alzheimer (nombreuses erreurs diagnostiques)
			Tests d'évaluation de la fonction cognitive et de la fonction motrice	Nécessite un personnel formé et des conditions de réalisation standardisées
	Suivi actif	Service de santé au travail ou centres d'examen de santé	Test de mémoire	Développement de tests téléphoniques
			Test de l'odorat	
			Test de dépistage des neuropathies périphériques	
			Test recherchant des céphalées	

SLA : Sclérose latérale amyotrophique ; PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information ; ALD : affections longue durée.

10.1.4 Stratégie d'évaluation quantitative de l'exposition

Dans le domaine des aérosols nano-particulaires, les méthodes de mesure individuelles de l'exposition ne sont pas encore disponibles. Une évaluation quantitative des expositions peut cependant être conduite en combinant des données métrologiques issues de campagnes de mesure dans l'ambiance des ateliers de travail et des approches épidémiologiques telles que les matrices emplois-expositions ou l'expertise individuelle sur questionnaire.

10.1.4.1 Campagnes métrologiques

Du fait de la non-spécificité des méthodes, des difficultés d'interprétation, de la complexité et de la lourdeur de certains types d'appareillage, il paraît peu envisageable de réaliser des mesures en continu dans l'atmosphère des ateliers. La réalisation de campagnes de mesure pour les différents postes de travail ou les différentes tâches engendrant une exposition potentielle aux nano-objets paraît plus adaptée. Les campagnes de mesure pourraient être mises en œuvre à la phase d'inclusion dans la cohorte puis répétées dans le temps à intervalle de temps régulier. De nouvelles campagnes de mesure pourraient également être programmées si les procédés ont connu une évolution importante ou lors de l'introduction de nouveaux équipements collectifs de protection. D'après Olivier Witschger du Département métrologie des polluants de l'INRS, plusieurs stratégies de mesure potentiellement complémentaires pourraient être proposées (tableau 7).

TABLEAU 7

Description des stratégies de mesure des aérosols particulaires ambiants applicables à un dispositif de surveillance épidémiologique des personnes exposées professionnellement aux nanomatériaux intentionnellement produits

	Stratégie 1	Stratégie 2	Stratégie 3	Stratégie 4
Fraction échantillonnée	Prélèvement de la fraction alvéolaire par dispositif de type Cathia	Prélèvement par impacteur type Marple (0,5 à 50 µm) ou par cyclone (fraction submicronique)	Analyse en temps réel de la fraction submicronique (particules de moins de 300 nm)	Analyse en temps réel de la fraction submicronique
Paramètre mesuré	Concentration massique totale	Distribution de la masse en fonction de la taille	Concentration en nombre	Distribution granulométrique
Méthode de mesure	Méthode gravimétrique	Méthode gravimétrique	Couplage d'un compteur à noyau de condensation et d'un spectromètre de Grimm	Méthode ELPI
Spécificité par rapport au matériau recherché	Oui : par couplage de la méthode gravimétrique avec des méthodes chimiques	Oui : par couplage de la méthode gravimétrique avec des méthodes chimiques	Non : implique la réalisation de mesures dans des locaux avec ou sans activité	Non : implique la réalisation de mesures dans des locaux avec ou sans activité
Conditions de réalisation :				
- mesures	Mesures réalisables par de bons laboratoires de chimie	Mesures réalisables par de bons laboratoires de chimie	Mesures en temps réel réalisables par quelques laboratoires privés	Mesures en temps réel réalisables par un laboratoire de recherche sur un petit nombre de sites industriels
- prélèvement	Prélèvement pouvant être géré en interne par les grosses entreprises ou réalisés par la Carsat dans les petites entreprises	Prélèvement pouvant être géré en interne par les grosses entreprises		

ELPI : Electrical Low Pressure Impactor.

La stratégie la plus simple (stratégie 1) consiste à prélever la fraction alvéolaire par un dispositif de type Cathia fonctionnant avec un débit de prélèvement élevé et à mesurer la concentration massique totale par méthode gravimétrique. Le couplage de la méthode gravimétrique avec des méthodes chimiques permet d'obtenir une mesure spécifique du nanomatériau d'intérêt. La mesure de la concentration massique met cependant l'accent sur les particules les plus grosses. Le prélèvement de la fraction alvéolaire peut être géré en interne par les grandes entreprises ou mis en œuvre par les agents des Caisses d'assurance retraite et de la santé au travail (Carsat) dans les petites entreprises. Tout bon laboratoire de chimie est susceptible d'analyser les prélèvements.

Une stratégie un peu plus élaborée (stratégie 2) comporte un prélèvement de la fraction submicronique et une mesure de la distribution en masse en fonction de la taille. Pour le recueil de la fraction submicronique, différents types d'appareillage peuvent être mis en œuvre tels que des impacteurs de type Marple qui permettent de faire des prélèvements dans la gamme de taille de 0,5 à 50 μm ou un appareillage de type cyclone qui focalise sur la fraction submicronique. Comme dans la stratégie 1, les mesures seraient réalisées en différé par méthode gravimétrique éventuellement couplée à des méthodes chimiques spécifiques du matériau recherché. Le nombre de mesures est cependant à multiplier par le nombre d'étages d'impaction. La mise en œuvre d'un prélèvement par impacteur est un peu plus complexe que l'utilisation d'un dispositif de type Cathia mais pourrait cependant être gérée en interne au sein d'une grande entreprise.

Les stratégies 3 et 4 permettent de mesurer en temps réel une concentration en nombre en se focalisant sur la fraction submicronique. Les mesures sont non spécifiques ce qui implique de faire des mesures dans l'atelier avec et sans activité. Dans la stratégie 3, on mesure la concentration en nombre des particules de moins de 300 nm en couplant un compteur à noyau de condensation à un spectromètre de Grimm. Quelques laboratoires privés sont susceptibles de réaliser ce type d'analyse.

Dans la stratégie la plus évoluée (stratégie 4), on obtiendrait une distribution granulométrique par méthode ELPI (Electrical Low Pressure Impactor). La mise en œuvre de cette stratégie implique de disposer d'une batterie d'instrumentation et de réaliser un très grand nombre de mesures. Seuls quelques laboratoires de recherche sont susceptibles de faire ce type de mesure. Cette stratégie ne peut être envisagée que sur un petit nombre de sites industriels.

Ces différentes stratégies ne sont pas exclusives l'une de l'autre et pourraient être combinées entre elles.

Le choix de la stratégie de mesure à mettre en œuvre dépend d'un grand nombre de paramètres qui ne sont pas encore connus aujourd'hui. Il s'agit principalement du nombre et de la taille des entreprises incluses dans le dispositif de surveillance, du nombre de postes de travail ou de tâches concernés par la fabrication, l'utilisation ou la manipulation des nanomatériaux et du coût de l'opération.

10.1.4.2 Méthodes épidémiologiques d'évaluation des expositions

En épidémiologie, dans le champ santé travail, les expositions professionnelles peuvent être évaluées soit directement par mesurage au poste de travail ou par dosage d'indicateurs biologiques d'exposition s'ils existent, soit indirectement à travers l'analyse des activités exposantes au niveau individuel (par questionnaire ou par observation) ou collectif (par matrice emploi-exposition). Dans le cas des nanomatériaux, il n'existe pas d'appareillage portable permettant de mesurer en continu l'exposition des personnes et aucun indicateur biologique d'exposition n'a encore fait l'objet de développement. Il est donc utile de privilégier des méthodes indirectes d'estimation de l'exposition telles que les matrices emploi-exposition ou l'expertise individuelle.

Les matrices emploi-exposition ou tâche-exposition sont des outils réalisés par des experts en hygiène industrielle. À chaque poste de travail défini par le croisement d'un secteur d'activité et d'un libellé d'emplois ou à chaque tâche, elles associent des indices d'exposition qui peuvent être des probabilités d'exposition, des fréquences d'exposition et des intensités d'exposition. L'intensité d'exposition peut être attribuée de façon semi-quantitative selon l'appréciation des experts ou être basée sur des campagnes météorologiques. Elle doit tenir compte des usages en matière de port d'équipements individuels de protection. Dans le domaine des nanomatériaux, des matrices emploi-exposition ou tâche-exposition pourraient être élaborées au sein de chaque entreprise incluse dans le dispositif de suivi en veillant à assurer la compatibilité des matrices entre elles lorsqu'elles ont pour objet un même nanomatériau. La réalisation d'une matrice emploi-exposition ou tâche-exposition n'a de sens que s'il est possible de définir dans l'entreprise des postes de travail ou des tâches types communs à plusieurs travailleurs et si le nombre de salariés inclus est suffisamment important.

L'expertise individuelle est réalisée par des hygiénistes industriels sur la base d'une observation ou d'un questionnaire recensant les différentes tâches remplies par le travailleur dans l'exercice de son travail. Tout comme dans les matrices emploi-exposition, l'exposition peut être déclinée en fonction de sa probabilité, de sa fréquence et de son intensité.

Dans le projet de surveillance épidémiologique des personnes travaillant sur un procédé industriel mettant en jeu des nanomatériaux, une expertise individuelle ne sera proposée que s'il n'y a qu'un petit nombre de travailleurs par entreprise incluse.

Afin d'avancer dans le protocole plus détaillé d'évaluation des expositions, il est nécessaire de disposer d'informations précises sur le nombre d'entreprises incluses dans le dispositif de surveillance et sur le nombre de travailleurs fabricant ou manipulant des nanomatériaux dans chacune de ces entreprises.

10.2 ÉTUDE DE COHORTE RÉTROSPECTIVE

Concernant l'étude des effets à moyen ou long terme, pour des nanomatériaux traditionnels tels que le noir de carbone ou les silices amorphes, on dispose d'un recul d'une cinquantaine d'années et des études rétrospectives de type cohorte et cas-témoins nichés dans la cohorte peuvent être envisagées. Les études de cohorte rétrospective pourraient être basées sur le suivi de la mortalité et les expositions évaluées en fonction des connaissances récemment acquises sur la toxicité spécifique des formes nanométriques. L'aspect rétrospectif de cette évaluation de l'exposition pose des difficultés particulières. L'établissement d'un historique de production des grades de noir de carbone ou des différents types de silice, s'il peut être établi, pourrait être d'une grande utilité. La conduite de ce type d'étude sur un mode rétrospectif semble néanmoins plus relever de la recherche que de la surveillance.

10.3 ENQUÊTES TRANSVERSALES

Pour étudier des effets à court terme, des études transversales peuvent être initiées s'appuyant sur la mesure d'un certain nombre de biomarqueurs d'inflammation pulmonaire ou systémique, de stress oxydant, de dysfonction endothéliale, de coagulation ou de viscosité sanguine. Ce type d'études s'inscrit plus dans le cadre d'un projet de recherche que dans celui d'un projet de surveillance. L'INRS et l'Université de Bordeaux étudient notamment la possibilité de doser des marqueurs d'inflammation pulmonaire sur des condensats d'air exhalé. Il s'agit d'une méthode non invasive qui, jusqu'à présent, a été mise en œuvre en laboratoire. Un travail de recherche s'impose pour adapter la méthode sur les lieux de travail, définir les marqueurs d'effets sanitaires devant être mesurés, etc.

Dans un cadre plus adapté à la surveillance, l'action nanomatériaux menée par le Cisme pourrait constituer l'infrastructure pour conduire des enquêtes transversales répétées avec recueil de données par questionnaire. Ce dispositif permettrait d'exercer une surveillance épidémiologique "indépendamment" des entreprises et d'inclure des sous-groupes de population souvent peu concernés par les études épidémiologiques que sont les travailleurs des petites et moyennes entreprises et les sous-traitants. L'évaluation des expositions serait avant tout qualitative.

Les enquêtes transversales sont souvent d'interprétation difficile du fait de l'absence de suivi prospectif et de la difficulté à établir une temporalité entre l'exposition et la maladie. Elles peuvent néanmoins être utiles dans le cadre d'un dispositif de surveillance dont l'objectif serait avant tout d'émettre des hypothèses sur les effets sanitaires d'une exposition professionnelle aux nanomatériaux.

Plusieurs protocoles d'études peuvent être envisagés pour exercer une surveillance des possibles effets sur la santé d'une exposition professionnelle aux nanomatériaux.

Le montage de type cohorte prospective est adapté au caractère récent de l'exposition aux nanomatériaux en milieu professionnel et aux nombreux événements de santé qu'il est nécessaire de surveiller. Il permet en outre de superposer aux objectifs de surveillance des objectifs de recherche. Dans un premier temps, il serait utile de restreindre le champ de la surveillance à certaines circonstances d'exposition et à quelques nanomatériaux considérés comme prioritaires. Le suivi de santé des travailleurs inclus dans le dispositif pourrait être réalisé de façon passive en utilisant des données de santé déjà existantes collectées en routine par les différents acteurs du système de soin. Un suivi actif peut être également proposé allant de la mise en place d'un simple questionnaire annuel de recueil des données de santé jusqu'à des modalités plus élaborées (examen de santé standardisé, examen paraclinique, biothèque...). Pour évaluer quantitativement l'exposition des travailleurs, des outils épidémiologiques de type matrice emploi-exposition pourraient être développés dans chaque entreprise participante et associés à des campagnes de mesure de l'aérosol particulaire ambiant. En termes métrologiques, diverses stratégies peuvent également être proposées : mesure de la concentration massique de la fraction alvéolaire totale ou spécifique du ou des nanomatériau(x) d'intérêt principal, mesure de la distribution massique selon la taille des particules dans la fraction micronique ou submicronique, mesure en temps réel de la concentration en nombre ou de la distribution granulométrique dans la fraction submicronique. La stratégie d'échantillonnage reste à préciser.

D'autres protocoles d'étude pourraient être proposés mais seraient plus adaptés à un contexte de recherche épidémiologique que de surveillance. La conduite d'études de cohorte rétrospectives pourrait ainsi être envisagée pour des nanomatériaux traditionnels tels que le noir de carbone, les silices amorphes ainsi que le dioxyde de titane nanométrique. Des études transversales pourraient également être menées s'appuyant notamment sur la mesure d'un certain nombre de biomarqueurs d'effets précoces.

Enfin, un dispositif d'enquêtes transversales répétées s'appuyant sur l'action nanomatériaux du Cisme peut être envisagé. Ce dispositif conçu avant tout comme un outil de surveillance aurait alors pour objectif de documenter les circonstances d'exposition des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux et d'émettre des hypothèses sur de possibles effets sur la santé.

11. Le dispositif de surveillance proposé par l'InVS

Les multiples cibles d'action possible des nanomatériaux dans les organismes vivants et le positionnement en amont du développement industriel des nano-objets émergents pourraient pousser à proposer d'emblée un dispositif de surveillance prospectif très élaboré et nécessairement très coûteux. Cependant, l'absence d'hypothèse forte sur les risques potentiels pour la santé humaine d'une exposition aux nanomatériaux et les nombreuses incertitudes inhérentes au projet invitent à adopter une démarche plus pragmatique et à proposer initialement un dispositif de surveillance **simple** mais **évolutif**. Il doit être en effet capable de s'adapter à la progression des connaissances en matière de toxicologie, d'épidémiologie, de circonstances d'exposition ou de métrologie des aérosols nanoparticulaires. Il doit également prendre en compte l'évolution des procédés industriels.

L'inhalation étant la principale voie d'exposition aux nano-objets des travailleurs, l'arbre respiratoire constitue un système cible qui est à surveiller de façon tout à fait prioritaire. Les résultats des études toxicologiques et épidémiologiques portant sur la pollution atmosphérique particulaire confortent ce point de vue. Le passage dans la circulation sanguine documenté pour certains types de nanoparticules les rend cependant susceptibles d'affecter des organes ou des systèmes situés au-delà des poumons tels que le cœur, les vaisseaux, le foie, la rate, les reins ou le cerveau. Bien que les mécanismes physiopathologiques sous-jacents ne soient pas clairement identifiés, la pollution atmosphérique particulaire engendre des effets de type cardiovasculaire. Des effets neurologiques ou affectant la reproduction et le développement sont également envisageables. Tous ces éléments incitent à proposer un dispositif orienté sur la surveillance des effets respiratoires et cardiovasculaires mais conservant un caractère **généraliste**.

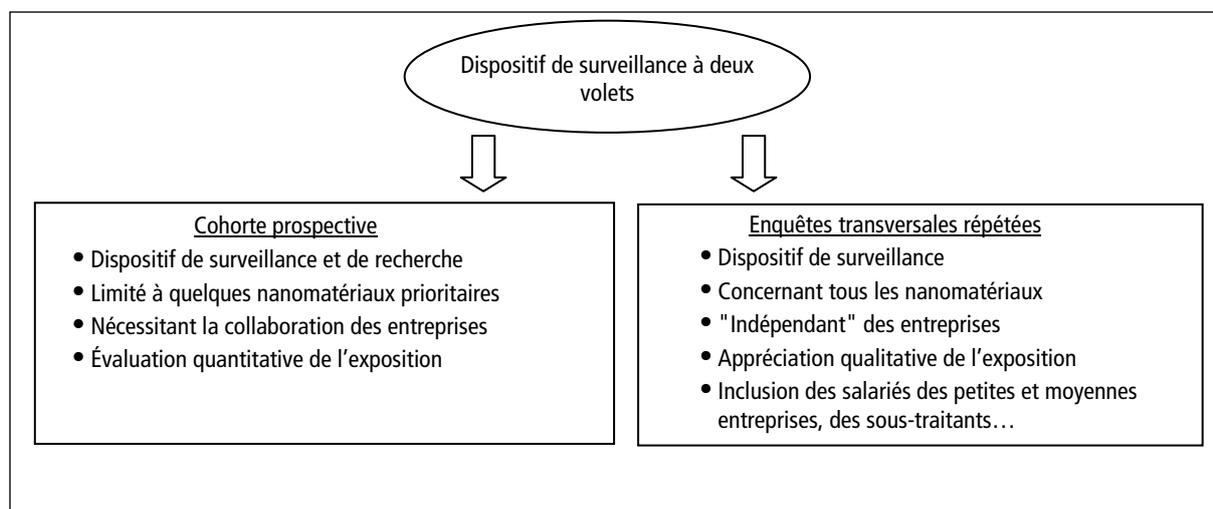
11.1 L'ARCHITECTURE DU DISPOSITIF DE SURVEILLANCE

Suite à l'étude de faisabilité, l'InVS propose la mise en œuvre d'un dispositif de surveillance comportant deux volets complémentaires avec d'une part une étude de cohorte prospective et d'autre part des enquêtes transversales répétées (figure 4).

L'étude de cohorte prospective poursuivra des objectifs de surveillance et pourra secondairement servir de base à la mise en œuvre d'études poursuivant des objectifs de recherche alors que les enquêtes transversales répétées seront dédiées à la surveillance épidémiologique. Si l'étude de cohorte prospective sera limitée à quelques nanomatériaux prioritaires, les enquêtes transversales répétées porteront sur l'ensemble des nanomatériaux susceptibles d'être produits ou utilisés en France. L'étude de cohorte prospective nécessitera la collaboration des entreprises alors que les enquêtes transversales répétées s'appuieront sur les services de santé au travail adhérents au Cisme. Dans l'étude de cohorte, il est prévu à terme de disposer d'une évaluation quantitative des expositions grâce à une collaboration étroite entre l'INRS et l'InVS. Dans les études transversales répétées, l'exposition sera évaluée de façon beaucoup plus qualitative. Enfin, l'étude de cohorte prospective inclura essentiellement les salariés propres des entreprises alors que dans les enquêtes transversales répétées, des groupes de travailleurs peu souvent ciblés par les études épidémiologiques en santé travail seront inclus comme les salariés des petites et moyennes entreprises, les sous-traitants, filiales, etc.

Les principales orientations de l'étude de cohorte prospective et des études transversales répétées sont décrites dans la suite de ce rapport.

Le dispositif de surveillance des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux proposé par l'Institut de veille sanitaire



11.2 LA COHORTE PROSPECTIVE

Les objectifs généraux de l'étude de cohorte seront d'une part de permettre d'exercer un suivi généraliste des éventuels effets sur la santé à moyen et long termes d'une exposition professionnelle aux nanomatériaux et, d'autre part de faciliter la mise en place d'études *ad hoc* explorant des hypothèses de recherche spécifiques.

Afin d'initier un dispositif de surveillance opérationnel, le champ d'investigation sera restreint aux seuls travailleurs exposés à des poudres de nano-objets, y compris celles incluant les formes agrégées et agglomérées. La cohorte s'intéressera dans un premier temps à quatre nano-objets prioritaires que sont les nanotubes de carbone, le noir de carbone, les silices amorphes et le dioxyde de titane nanométrique.

Le tableau 8 décrit les principales étapes de l'étude de cohorte prospective envisagée par l'InVS. L'étape initiale consiste nécessairement à repérer les laboratoires et les entreprises produisant, transformant ou utilisant des nanomatériaux et à recenser des travailleurs intervenant sur les procédés industriels ou de recherche produisant ou mettant en œuvre des nanomatériaux. La création d'un enregistrement de travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux peut être initiée dès à présent. Un suivi des causes de décès peut être proposé rapidement ainsi qu'une description qualitative des expositions.

Plusieurs modules complémentaires viendront ultérieurement compléter l'infrastructure de base. En termes de surveillance sanitaire, ils consisteront en la mise en place d'un suivi passif de morbidité par interrogation des bases de données médico-administratives (PMSI, Sniiram) et d'un suivi actif par questionnaire annuel de santé. Les outils nécessaires à ce double suivi demandent à être finalisés : circuit des données et modalités d'interrogation des bases de données médico-administratives (PMSI, Sniiram), questionnaire de santé à l'inclusion et pour le suivi. La stratégie d'évaluation quantitative des expositions doit être affinée en fonction des données issues du dispositif d'enregistrement des travailleurs telles que la dispersion des sites industriels sur un plan géographique et le nombre de travailleurs par site. Elle peut également être adaptée en fonction de l'évolution des connaissances en matière de métrologie des aérosols nano-particulaires.

L'architecture du dispositif de surveillance des travailleurs potentiellement exposés professionnellement aux nanomatériaux intentionnellement produits

Architecture du dispositif de surveillance	Suivi de santé	Évaluation des expositions
Infrastructure de base Création et enrichissement en continu d'un enregistrement des travailleurs potentiellement exposés	Suivi des causes de décès	Qualification de l'exposition
Modules complémentaires	Suivi passif par interrogation des bases de données médico-administratives Suivi actif par questionnaire annuel de santé	Quantification de l'exposition
Modules optionnels	Suivi actif par examen clinique standardisé Suivi actif par examens paracliniques ciblés Constitution d'une biothèque	

La décision de mettre en œuvre les modules considérés comme optionnels sera examinée ultérieurement à la lumière de l'évolution des connaissances, des données issues de l'enregistrement de travailleurs et de critères d'ordre logistique et économique. En effet, un suivi actif de santé par examen clinique standardisé et examen paraclinique ciblé est lourd à mettre en œuvre que ce soit sur un plan opérationnel ou financier. Il doit être justifié par des hypothèses de travail solides. Sa conception dépend également de données opérationnelles telles que la dispersion des sites industriels sur un plan géographique et le nombre de travailleurs sur chaque site.

La constitution d'une biothèque souhaitée par les chercheurs du groupe de travail de l'InVS serait utile pour la mesure de biomarqueurs d'effet, de susceptibilité et éventuellement de biomarqueurs d'exposition. Elle permettrait de tester des hypothèses de recherche susceptibles d'émerger à l'avenir. La constitution d'une biothèque pose néanmoins de nombreuses questions d'ordre éthique, économique et opérationnel. Elle pourrait être constituée secondairement à partir du dispositif de surveillance mis en place par l'InVS mais nécessite l'implication et la collaboration active d'équipes de recherche. Il paraît utile d'initier l'outil de surveillance des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux afin de mieux susciter l'intérêt des équipes de recherche. Un appel à projet de recherche pourrait être lancé dans un second temps en partenariat avec l'InVS.

Pour mener à bien la mise en œuvre de l'étude de cohorte prospective, l'InVS a besoin de collaborer de façon proche avec l'INRS sur différents aspects que sont l'identification des entreprises transformant ou utilisant des nanomatériaux, l'évaluation quantitative des expositions et la réflexion sur l'exploration de la fonction respiratoire. L'INRS est en outre susceptible de proposer des projets de recherche prenant appui sur l'enregistrement des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux. Une convention de collaboration doit être conclue entre les deux instituts.

11.3 LES ENQUÊTES TRANSVERSALES RÉPÉTÉES

La mise en place d'un dispositif de surveillance des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux doit s'accompagner d'une attention continue à l'évolution des connaissances scientifiques. Parallèlement, il est indispensable d'observer en permanence le développement industriel des nanomatériaux et de documenter les circonstances d'exposition professionnelle des travailleurs. L'action nanomatériaux menée par le groupe de médecins du travail du Cisme peut constituer à ce titre un véritable observatoire des circonstances d'exposition professionnelle aux nanomatériaux des travailleurs. Il est proposé que les données enregistrées grâce à cette action puissent également contribuer au dispositif de surveillance épidémiologique à travers la mise en place d'enquêtes transversales de santé auprès des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux. Ces études transversales s'appuieraient sur le réseau des services de médecine du travail interentreprises adhérant au Cisme et pourraient être répétées dans le temps. Il s'agirait d'un volet du dispositif de surveillance plus léger que l'étude de cohorte prospective mais qui porterait sur l'ensemble des nano-objets. Les populations concernées seraient également plus diversifiées et incluraient notamment des travailleurs des entreprises sous-traitantes. L'évaluation des expositions serait cependant beaucoup moins fine que dans l'étude de cohorte prospective et caractère transversal des études limiterait l'interprétation des résultats observés en termes d'inférence causale. Une collaboration étroite avec le Cisme est nécessaire pour mener à bien ce projet.

12. Conclusion et recommandations

12.1 ARTICULATION DE LA RECHERCHE ET DE LA SURVEILLANCE EN ÉPIDÉMIOLOGIE

À différentes reprises, a été soulevée la question du rôle que doivent jouer la surveillance épidémiologique et par conséquent l'InVS dans la problématique des effets sanitaires des nanomatériaux. Si l'InVS s'investit dans la mise en place d'une cohorte de surveillance prospective des travailleurs intervenant sur des procédés de fabrication ou d'utilisation des nanomatériaux, il se positionne en amont de la recherche épidémiologique qui n'est pas encore active dans ce domaine. Il s'agit d'une posture assez nouvelle dans le champ de la surveillance santé-travail où la plupart des systèmes mis en place ont pour vocation de surveiller des pathologies dont on sait qu'elles sont liées à une exposition professionnelle ou des expositions professionnelles dont on connaît les pathologies induites.

La finalité du dispositif de surveillance proposé est bien de soulever des hypothèses sur les effets sanitaires éventuels des nanomatériaux mais pas d'en assurer la validation. En revanche, le dispositif de surveillance est conçu pour servir d'infrastructure à la mise en place d'études épidémiologiques *ad hoc* poursuivant des objectifs de recherche spécifiques.

12.2 NÉCESSITÉ D'UNE COLLABORATION AVEC LES ENTREPRISES

La collaboration des entreprises est indispensable pour créer l'enregistrement des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux. L'étude de faisabilité réalisée auprès des industriels démontre la frilosité de certaines entreprises à s'engager avec l'InVS dans un dispositif de surveillance épidémiologique. Si l'adoption de mesures contraignantes à l'égard des entreprises paraît préjudiciable à la qualité du dispositif de surveillance mis en place, il est essentiel que les pouvoirs publics soutiennent explicitement l'action de l'InVS.

12.3 NÉCESSITÉ DE RESTER VIGILANT SUR LES NANOMATÉRIAUX OU PROCÉDÉS NON COUVERTS PAR LE DISPOSITIF DE SURVEILLANCE PROPOSÉ PAR L'INVS

À travers les orientations données à l'étude de cohorte prospective, l'InVS s'intéresse principalement à l'exposition par inhalation associée à la manipulation de poudre de nano-objets. Il s'agit pour l'essentiel d'une exposition à des formes agrégées ou agglomérées d'objets nanométriques. Si les formes agrégées ou agglomérées conservent une surface spécifique élevée et donc des propriétés biologiques modifiées, les propriétés toxico-cinétiques peuvent néanmoins être différentes de celles observées avec des aérosols de nano-objets isolés ou faiblement regroupés modifiant ainsi les effets toxiques attendus. Il est par conséquent nécessaire de rester vigilant sur des opérations qui pourraient avoir cours en milieu industriel et conduiraient à exposer les travailleurs à des aérosols de nanoparticules isolées ou faiblement agrégées/agglomérées (travail à proximité immédiate d'une source d'émission de nano-objets). Du fait de la sélection des nanomatériaux effectuée pour l'étude de faisabilité, nous n'avons notamment pas été confrontés à des procédés de fabrication descendant de type broyage ultrafin.

12.4 PISTES DE RECHERCHE

Le travail de synthèse effectué pour les besoins de ce rapport a permis d'identifier un certain nombre de pistes de recherche :

- en matière de recherche épidémiologique, plusieurs types d'études pourraient être encouragés dès à présent :
 - études sur les lieux de travail portant sur les effets à court terme d'une exposition professionnelle aux nanomatériaux et recourant à des marqueurs précoces d'effet sanitaire (biomarqueurs d'inflammation pulmonaire et systémique, de stress oxydant, de dysfonction endothéliale, de coagulation, de viscosité sanguine, etc.),

- études de cohorte rétrospective chez les travailleurs ayant été exposés au dioxyde de titane ou au noir de carbone et silices amorphes. L'évaluation de l'exposition serait rétrospective mais tiendrait compte des connaissances métrologiques et toxicologiques actuelles ;
- en matière d'expologie, des études pourraient être encouragées sur les possibilités d'exposition par inhalation, par contact cutané ou par voie digestive des travailleurs dans des circonstances telles que la manipulation de suspension liquide de nano-objets, les opérations d'usinage, de découpe, d'abrasion, de meulage, de perçage des nanomatériaux massiques ;
- en matière de métrologie, l'effort entrepris mérite d'être poursuivi pour permettre la mesure en routine des aérosols de nanoparticules sur les lieux de travail.

En conclusion, pour l'InVS, il est tout à fait opportun de construire au plus tôt un dispositif permettant d'adopter une position de veille en lien avec l'exposition aux nanomatériaux bien qu'aucune hypothèse précise ne permette de cibler la surveillance. Pour ce faire, l'InVS propose la création d'un enregistrement de travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux qui servira de base à la surveillance d'effets sanitaires potentiels sur le moyen et le long termes. Il n'existe actuellement pas d'outil équivalent dans le monde mais quelques pays, dont les États-Unis, et en particulier le NIOSH proposent un dispositif analogue. Une telle perspective permet d'envisager une mise en commun des données dans l'hypothèse où en France, le nombre de travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux était trop peu élevé.

Références bibliographiques

- [1] Hullmann A. The economic development of nanotechnology - An indicators based analysis. European Commission; 2006. 34 p.
- [2] Afsset. Rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. Les nanomatériaux ; effets sur la santé de l'homme et sur l'environnement. 2006. 284 p.
- [3] CPP. Rapport du Comité de prévention et de précaution. Nanotechnologies-nanoparticules ; quels dangers, quels risques ? 2006. 64 p.
- [4] Afsset. Rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. Les nanomatériaux ; sécurité au travail. 2008. 82 p.
- [5] HCSP. Avis du Haut conseil de la santé publique relatif à la sécurité des travailleurs lors de l'exposition aux nanotubes de carbone. 2009. 10 p.
- [6] INRS. Dossier web de l'Institut national de recherche et de sécurité : les nanomatériaux. 2009.
- [7] Buzea C, Pacheco II, Robbie KDP. Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases* 2009;2(4):MR17-MR71.
- [8] Wang ZL. Nanostructures of zinc oxide. *Materials today* 2004;7:26-33.
- [9] Witschger O. Nanoparticules : quelles possibilités métrologiques pour caractériser l'exposition des personnes ? *Spectra analyse* 2008;264:17-30.
- [10] Maynard AD, Kuempel ED. Airborne nanostructured particles and occupational health. *J Nanoparticle Res* 2005;7:587-614.
- [11] Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995;345(8943):176-8.
- [12] CIPR. Publication N°66 de la Commission internationale de protection radio-biologique. Human respiratory tract model for radiological protection. Oxford: Elsevier Science Ltd; 1994.
- [13] Chalupa DC, Morrow PE, Oberdorster G, Utell MJ, Frampton MW. Ultrafine particle deposition in subjects with asthma. *Environ Health Perspect* 2004;112(8):879-82.
- [14] Daigle CC, Chalupa DC, Gibb FR, Morrow PE, Oberdorster G, Utell MJ *et al.* Ultrafine particle deposition in humans during rest and exercise. *Inhal Toxicol* 2003;15(6):539-52.
- [15] Kreyling WG, Semmler-Behnke M, Moller W. Ultrafine particle-lung interactions: does size matter? *J Aerosol Med* 2006;19(1):74-83.
- [16] Wiebert P, Sanchez-Crespo A, Seitz J, Falk R, Philipson K, Kreyling WG *et al.* Negligible clearance of ultrafine particles retained in healthy and affected human lungs. *Eur Respir J* 2006;28(2):286-90.
- [17] Ferin J, Oberdorster G, Penney DP. Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;6(5):535-42.
- [18] Oberdorster G, Cherian MG, Baggs RB. Correlation between cadmium-induced pulmonary carcinogenicity, metallothionein expression, and inflammatory processes: a species comparison. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 3:257-63.
- [19] Renwick LC, Brown D, Clouter A, Donaldson K. Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types. *Occup Environ Med* 2004;61(5):442-7.
- [20] Renwick LC, Donaldson K, Clouter A. Impairment of alveolar macrophage phagocytosis by ultrafine particles. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;172(2):119-27.
- [21] Geiser M, Casaulta M, Kupferschmid B, Schulz H, Semmler-Behnke M, Kreyling W. The role of macrophages in the clearance of inhaled ultrafine titanium dioxide particles. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008 Mar;38(3):371-6.
- [22] Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N, Schurch S, Kreyling W, Schulz H *et al.* Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ Health Perspect* 2005;113(11):1555-60.

- [23] Peters A, Veronesi B, Calderon-Garciduenas L, Gehr P, Chen LC, Geiser M *et al.* Translocation and potential neurological effects of fine and ultrafine particles a critical update. Part Fibre Toxicol 2006;3:13.
- [24] Takenaka S, Karg E, Roth C, Schulz H, Ziesenis A, Heinzmann U *et al.* Pulmonary and systemic distribution of inhaled ultrafine silver particles in rats. Environ Health Perspect 2001;109 Suppl 4:547-51.
- [25] Pisanic TR, Blackwell JD, Shubayev VI, Finones RR, Jin S. Nanotoxicity of iron oxide nanoparticle internalization in growing neurons. Biomaterials 2007;28(16):2572-81.
- [26] Lam CW, James JT, McCluskey R, Hunter RL. Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. Toxicol Sci 2004;77(1):126-34.
- [27] Shvedova AA, Kisin ER, Mercer R, Murray AR, Johnson VJ, Potapovich AI *et al.* Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2005;289(5):L698-L708.
- [28] Warheit DB, Laurence BR, Reed KL, Roach DH, Reynolds GA, Webb TR. Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. Toxicol Sci 2004;77(1):117-25.
- [29] Huczko A, Lange H, Bystrzejewski M, Baranowski P, Grubek-Jaworska H, Nejman P *et al.* Pulmonary toxicity of 1-D nanocarbon materials. Fullerenes, nanotubes, and carbon nanostructures 2005;13:141-5.
- [30] Muller J, Huaux F, Moreau N, Misson P, Heilier JF, Delos M *et al.* Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. Toxicol Appl Pharmacol 2005;207(3):221-31.
- [31] Boffetta P, Soutar A, Cherrie JW, Granath F, Andersen A, Anttila A *et al.* Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe. Cancer Causes Control 2004;15(7):697-706.
- [32] Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. Environ Health Perspect 2005;113(7):823-39.
- [33] Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J. Concepts of nanoparticle dose metric and response metric. Environ Health Perspect 2007;115(6):A290.
- [34] Grassian VH, O'shaughnessy PT, mcakova-Dodd A, Pettibone JM, Thorne PS. Inhalation exposure study of titanium dioxide nanoparticles with a primary particle size of 2 to 5 nm. Environ Health Perspect 2007;115(3):397-402.
- [35] Hohn D, Steinfartz Y, Schins RP, Knaapen AM, Martra G, Fubini B *et al.* The surface area rather than the surface coating determines the acute inflammatory response after instillation of fine and ultrafine TiO₂ in the rat. Int J Hyg Environ Health 2002;205(3):239-44.
- [36] Warheit DB, Webb TR, Sayes CM, Colvin VL, Reed KL. Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO₂ rods and dots in rats: toxicity is not dependent upon particle size and surface area. Toxicol Sci 2006;91(1):227-36.
- [37] Warheit DB, Webb TR, Reed KL, Frerichs S, Sayes CM. Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO₂ particles: differential responses related to surface properties. Toxicology 2007;230(1):90-104.
- [38] Kaewamatawong T, Shimada A, Okajima M, Inoue H, Morita T, Inoue K *et al.* Acute and subacute pulmonary toxicity of low dose of ultrafine colloidal silica particles in mice after intratracheal instillation. Toxicol Pathol 2006;34(7):958-65.
- [39] Dailey LA, Jekel N, Fink L, Gessler T, Schmehl T, Wittmar M *et al.* Investigation of the proinflammatory potential of biodegradable nanoparticle drug delivery systems in the lung. Toxicol Appl Pharmacol 2006;215(1):100-8.
- [40] Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PH, Vermeylen J, Nemery B. Size effect of intratracheally instilled particles on pulmonary inflammation and vascular thrombosis. Toxicol Appl Pharmacol 2003;186(1):38-45.
- [41] Chen HW, Su SF, Chien CT, Lin WH, Yu SL, Chou CC *et al.* Titanium dioxide nanoparticles induce emphysema-like lung injury in mice. FASEB J 2006;20(13):2393-5.
- [42] Sager TM, Castranova V. Surface area of particle administered versus mass in determining the pulmonary toxicity of ultrafine and fine carbon black: comparison to ultrafine titanium dioxide. Part Fibre Toxicol 2009;6:15.
- [43] Monteiller C, Tran L, MacNee W, Faux S, Jones A, Miller B *et al.* The pro-inflammatory effects of low-toxicity low-solubility particles, nanoparticles and fine particles, on epithelial cells *in vitro*: the role of surface area. Occup Environ Med 2007;64(9):609-15.

- [44] Sayes CM, Wahi R, Kurian PA, Liu Y, West JL, Ausman KD *et al.* Correlating nanoscale titania structure with toxicity: a cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells. *Toxicol Sci* 2006;92(1):174-85.
- [45] Mercer RR, Scabilloni J, Wang L, Kisin E, Murray AR, Schwegler-Berry D *et al.* Alteration of deposition pattern and pulmonary response as a result of improved dispersion of aspirated single-walled carbon nanotubes in a mouse model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;294(1):L87-L97.
- [46] Shvedova AA, Kisin E, Murray AR, Johnson VJ, Gorelik O, Arepalli S *et al.* Inhalation vs. aspiration of single-walled carbon nanotubes in C57BL/6 mice: inflammation, fibrosis, oxidative stress, and mutagenesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008 Oct;295(4):L552-L565.
- [47] Li Z, Hulderman T, Salmen R, Chapman R, Leonard SS, Young SH *et al.* Cardiovascular effects of pulmonary exposure to single-wall carbon nanotubes. *Environ Health Perspect* 2007;115(3):377-82.
- [48] Driscoll KE, Carter JM, Howard BW, Hassenbein DG, Pepelko W, Baggs RB *et al.* Pulmonary inflammatory, chemokine, and mutagenic responses in rats after subchronic inhalation of carbon black. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;136(2):372-80.
- [49] Sayes CM, Reed KL, Warheit DB. Assessing toxicity of fine and nanoparticles: comparing in vitro measurements to in vivo pulmonary toxicity profiles. *Toxicol Sci* 2007;97(1):163-80.
- [50] Shvedova AA, Kisin ER, Murray AR, Gorelik O, Arepalli S, Castranova V *et al.* Vitamin E deficiency enhances pulmonary inflammatory response and oxidative stress induced by single-walled carbon nanotubes in C57BL/6 mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;221(3):339-48.
- [51] Li XY, Brown D, Smith S, MacNee W, Donaldson K. Short-term inflammatory responses following intratracheal instillation of fine and ultrafine carbon black in rats. *Inhal Toxicol* 1999;11(8):709-31.
- [52] Pulskamp K, Diabate S, Krug HF. Carbon nanotubes show no sign of acute toxicity but induce intracellular reactive oxygen species in dependence on contaminants. *Toxicol Lett* 2007;168(1):58-74.
- [53] Sharma CS, Sarkar S, Periyakaruppan A, Barr J, Wise K, Thomas R *et al.* Single-walled carbon nanotubes induces oxidative stress in rat lung epithelial cells. *J Nanosci Nanotechnol* 2007;7(7):2466-72.
- [54] Shvedova AA, Castranova V, Kisin ER, Schwegler-Berry D, Murray AR, Gandelsman VZ *et al.* Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells. *J Toxicol Environ Health A* 2003;66(20):1909-26.
- [55] Hoet P, Boczkowski J. What's new in Nanotoxicology? Brief review of the 2007 literature. *Nanotoxicology* 2008;2(3):171-82.
- [56] Shvedova AA, Fabisiak JP, Kisin ER, Murray AR, Roberts JR, Tyurina YY *et al.* Sequential exposure to carbon nanotubes and bacteria enhances pulmonary inflammation and infectivity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;38(5):579-90.
- [57] Mitchell LA, Gao J, Wal RV, Gigliotti A, Burchiel SW, McDonald JD. Pulmonary and systemic immune response to inhaled multiwalled carbon nanotubes. *Toxicol Sci* 2007;100(1):203-14.
- [58] Heinrich U, Fuhst R, Rittinghausen R, Creutzenberg O, Bellmann B, Koch W *et al.* Chronic inhalation exposure of Wistar rats and two different strains of mice to diesel exhaust, carbon black and titanium dioxide. *Inhal Toxicol* 1995;7:533-56.
- [59] Heinrich U, Peters L, Creutzenberg O, Dasenbrock C, Hoymann H-G. Inhalation exposure of rats to tar/pitch condensation aerosol or carbon black alone or in combination with irritant gases. In: Mohr U, Dungworth DL, Mauderly JL, Oberdörster G, editors. *Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract.* Washington DC: ILSI Press 2009:433-41.
- [60] Mauderly JL, Snipes MB, Barr EB, Belinsky SA, Bond JA, Brooks AL *et al.* Pulmonary toxicity of inhaled diesel exhaust and carbon black in chronically exposed rats. Part I: Neoplastic and nonneoplastic lung lesions. *Res Rep Health Eff Inst* 1994;68:1-75.
- [61] Nikula KJ, Snipes MB, Barr EB, Griffith WC, Henderson RF, Mauderly JL. Comparative pulmonary toxicities and carcinogenicities of chronically inhaled diesel exhaust and carbon black in F344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 1995;25(1):80-94.

- [62] Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El GF, Coglianò V. Carcinogenicity of carbon black, titanium dioxide, and talc. *Lancet Oncol* 2006;7(4):295-6.
- [63] Trouiller B, Reliene R, Westbrook A, Solaimani P, Schiestl RH. Titanium dioxide nanoparticles induce DNA damage and genetic instability in vivo in mice. *Cancer Res* 2009;69(22):8784-9.
- [64] Poland CA, Duffin R, Kinloch I, Maynard A, Wallace WA, Seaton A *et al.* Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nat Nanotechnol* 2008;3(7):423-8.
- [65] Takagi A, Hirose A, Nishimura T, Fukumori N, Ogata A, Ohashi N *et al.* Induction of mesothelioma in p53^{+/-} mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *J Toxicol Sci* 2008;33(1):105-16.
- [66] Ryman-Rasmussen JP, Cesta MF, Brody AR, Shipley-Phillips JK, Everitt JI, Tewksbury EW *et al.* Inhaled carbon nanotubes reach the subpleural tissue in mice. *Nat Nanotechnol* 2009;4(11):747-51.
- [67] Pacurari M, Yin XJ, Zhao J, Ding M, Leonard SS, Schwegler-Berry D *et al.* Raw single-wall carbon nanotubes induce oxidative stress and activate MAPKs, AP-1, NF-kappaB, and Akt in normal and malignant human mesothelial cells. *Environ Health Perspect* 2008;116(9):1211-7.
- [68] Pietropaoli AP, Frampton MW, Hyde RW, Morrow PE, Oberdorster G, Cox C *et al.* Pulmonary function, diffusing capacity, and inflammation in healthy and asthmatic subjects exposed to ultrafine particles. *Inhal Toxicol* 2004;16 Suppl 1:59-72.
- [69] Beckett WS, Chalupa DF, Pauly-Brown A, Speers DM, Stewart JC, Frampton MW *et al.* Comparing inhaled ultrafine versus fine zinc oxide particles in healthy adults: a human inhalation study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(10):1129-35.
- [70] Blanc PD, Boushey HA, Wong H, Wintermeyer SF, Bernstein MS. Cytokines in metal fume fever. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(1):134-8.
- [71] Kuschner WG, D'Alessandro A, Wintermeyer SF, Wong H, Boushey HA, Blanc PD. Pulmonary responses to purified zinc oxide fume. *J Investig Med* 1995;43(4):371-8.
- [72] Kuschner WG, Wong H, D'Alessandro A, Blanc PD. Human pulmonary responses to experimental inhalation of high concentration fine and ultrafine magnesium oxide particles. *Environ Health Perspect* 1997;105(11):1234-7.
- [73] Mills NL, Tornqvist H, Robinson SD, Gonzalez M, Darnley K, MacNee W *et al.* Diesel exhaust inhalation causes vascular dysfunction and impaired endogenous fibrinolysis. *Circulation* 2005;112(25):3930-6.
- [74] Salvi S, Blomberg A, Rudell B, Kelly F, Sandstrom T, Holgate ST *et al.* Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Mar;159(3):702-9.
- [75] Ghio AJ, Kim C, Devlin RB. Concentrated ambient air particles induce mild pulmonary inflammation in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:981-8.
- [76] Künzli N, Tager IB. Air pollution: from lung to heart. *Swiss Med Wkly* 2005;135:697-702.
- [77] Pope CA, III, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc* 2006;56(6):709-42.
- [78] Künzli N, Bridevaux PO, Liu S, Garcia-Esteban R, Schindler C, Gerbase M *et al.* Traffic-Related Air Pollution Correlates with Adult-Onset Asthma among Never-Smokers. *Thorax* 2009;64(8):664-70.
- [79] Kreyling WG, Semmler M, Erbe F, Mayer P, Takenaka S, Schulz H *et al.* Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *J Toxicol Environ Health A* 2002;65(20):1513-30.
- [80] Oberdorster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Lunts A *et al.* Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Environ Health A* 2002;25;65(20):1531-43.
- [81] Semmler-Behnke M, Kreyling WG, Lipka J, Fertsch S, Wenk A, Takenaka S *et al.* Biodistribution of 1.4- and 18-nm gold particles in rats. *Small* 2008;4(12):2108-11.
- [82] Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M, Hoylaerts MF *et al.* Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation* 2002;105(4):411-4.
- [83] Wiebert P, Sanchez-Crespo A, Falk R, Philipson K, Lundin A, Larsson S *et al.* No significant translocation of inhaled 35-nm carbon particles to the circulation in humans. *Inhal Toxicol* 2006;18(10):741-7.

- [84] Möller W, Felten K, Sommerer K, Scheuch G, Meyer G, Meyer P *et al.* Deposition, retention, and translocation of ultrafine particles from the central airways and lung periphery. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:427-32.
- [85] Mills NL, Amin N, Robinson SD, Anand A, Davies J, Patel D *et al.* Do inhaled carbon nanoparticles translocate directly into the circulation in humans? *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(4):426-31.
- [86] Brown JS, Zeman KL, Bennett WD. Ultrafine particle deposition and clearance in the healthy and obstructed lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(9):1240-7.
- [87] Harder V, Gilmour P, Lentner B, Karg E, Takenaka S, Ziesenis A *et al.* Cardiovascular responses in unrestrained WKY rats to inhaled ultrafine carbon particles. *Inhal Toxicol* 2005;17(1):29-42.
- [88] Upadhyay S, Stoeger T, Harder V, Thomas RF, Schladweiler MC, Semmler-Behnke M *et al.* Exposure to ultrafine carbon particles at levels below detectable pulmonary inflammation affects cardiovascular performance in spontaneously hypertensive rats. *Part Fibre Toxicol* 2008;5:19.
- [89] Frampton MW, Stewart JC, Oberdorster G, Morrow PE, Chalupa D, Pietropaoli AP *et al.* Inhalation of ultrafine particles alters blood leukocyte expression of adhesion molecules in humans. *Environ Health Perspect* 2006;114(1):51-8.
- [90] Shah AP, Pietropaoli AP, Frasier LM, Speers DM, Chalupa DC, Delehanty JM *et al.* Effect of inhaled carbon ultrafine particles on reactive hyperemia in healthy human subjects. *Environ Health Perspect* 2008;116(3):375-80.
- [91] Zareba W, Couderc JP, Oberdorster G, Chalupa D, Cox C, Huang LS *et al.* ECG parameters and exposure to carbon ultrafine particles in young healthy subjects. *Inhal Toxicol* 2009;21(3):223-33.
- [92] Donaldson K, Tran L, Jimenez LA, Duffin R, Newby DE, Mills N *et al.* Combustion-derived nanoparticles: a review of their toxicology following inhalation exposure. *Part Fibre Toxicol* 2005;2:10.
- [93] Elder A, Gelein R, Silva V, Feikert T, Opanashuk L, Carter J *et al.* Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect* 2006;114(8):1172-8.
- [94] Oberdorster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W *et al.* Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol* 2004;16(6-7):437-45.
- [95] Veronesi B, Makwana O, Pooler M, Chen LC. Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles. VII. Degeneration of dopaminergic neurons in Apo E^{-/-} mice. *Inhal Toxicol* 2005;17(4-5):235-41.
- [96] Calderon-Garciduenas L, Azzarelli B, Acuna H, Garcia R, Gambling TM, Osnaya N *et al.* Air pollution and brain damage. *Toxicol Pathol* 2002;30(3):373-89.
- [97] Calderon-Garciduenas L, Valencia-Salazar G, Rodriguez-Alcaraz A, Gambling TM, Garcia R, Osnaya N *et al.* Ultrastructural nasal pathology in children chronically and sequentially exposed to air pollutants. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24(2):132-8.
- [98] Calderon-Garciduenas L, Mora-Tiscareno A, Fordham LA, Valencia-Salazar G, Chung CJ, Rodriguez-Alcaraz A *et al.* Respiratory damage in children exposed to urban pollution. *Pediatr Pulmonol* 2003;36(2):148-61.
- [99] Calderon-Garciduenas L, Reed W, Maronpot RR, Henriquez-Roldan C, gado-Chavez R, Calderon-Garciduenas A *et al.* Brain inflammation and Alzheimer's-like pathology in individuals exposed to severe air pollution. *Toxicol Pathol* 2004;32(6):650-8.
- [100] Suglia SF, Gryparis A, Wright RO, Schwartz J, Wright RJ. Association of black carbon with cognition among children in a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol* 2008;167(3):280-6.
- [101] Myllynen PK, Loughran MJ, Howard CV, Sormunen R, Walsh AA, Vahakangas KH. Kinetics of gold nanoparticles in the human placenta. *Reprod Toxicol* 2008;26(2):130-7.
- [102] Semmler-Behnke M, Fertsch S, Schmid G, Wenk A, Kreyling WG. Uptake of 1.4 nm versus 18 nm gold nanoparticles in secondary target organs is size dependent in control and pregnant rats after intratracheal or intravenous application. *Proceedings of the EuroNanoForum 2007 Nanotechnology in Industrial Applications* 2007:102-4.
- [103] Ritz B, Wilhelm M. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: methodologic issues in an emerging field. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102(2):182-90.
- [104] Witschger O, Fabriès JF. Particules ultra-fines et santé au travail 2- Sources et caractérisation de l'exposition. *Hygiène et sécurité du travail - Cahiers de notes documentaires* 2005;199:37-53.

- [105] CEN. EN 15051 Workplace atmospheres - measurement of the dustiness of bulk materials - requirement and reference test methods. Brussels,Belgium: European committee for standardization; 2006. 24 p.
- [106] Brouwer DH, Links IH, De Vreede SA, Christopher Y. Size selective dustiness and exposure; simulated workplace comparisons. *Ann Occup Hyg* 2006;50(5):445-52.
- [107] NF EN 481 (X43-276). Atmosphères des lieux de travail ; définitions des fractions de taille pour le mesurage des particules en suspension dans l'air. Paris; 2009.
- [108] Honnert B, Vincent R. Production et utilisation industrielle des particules nanostructurées. *Hygiène et sécurité du travail - Cahiers de notes documentaires* 2007;209:5-21.
- [109] Schulte PA, Schubauer-Berigan MK, Mayweather C, Geraci CL, Zumwalde R, McKernan JL. Issues in the development of epidemiologic studies of workers exposed to engineered nanoparticles. *J Occup Environ Med* 2009;51(3):323-35.
- [110] Ostiguy C, Soucy B, Lapointe G, Woods C, Ménard L. Les effets sur la santé reliés aux nanoparticules. 2^e édition. Montréal; 2008. Report No.: R-558.
- [111] ECETOC. European center for ecotoxicology and toxicology of chemicals. Synthetic amorphous silica. Joint assessment of commodity chemicals N°51. Brussels; 2006.
- [112] Circ. International Agency for Research on Cancer monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Carbon black, titanium dioxide, talc. Volume 93. Lyon: Centre international de recherche sur le cancer 2010. 452 p.
- [113] Circ. International Agency for Research on Cancer monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Silica. Volume 68. Lyon: Centre international de recherche sur le cancer; 1997. 506 p.
- [114] Hervé-Bazin B. Valeurs limites "poussières totales et alvéolaire" : nécessité d'une ré-évaluation. *Hygiène et sécurité du travail - Cahiers de notes documentaires* 2005;198:55-63.
- [115] Courtois B. Institut national de recherche et de sécurité. Aide-mémoire technique ED 984. Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. 2008. 21 p.

Annexe – Synthèse des études épidémiologiques portant sur des travailleurs exposés aux noirs de carbone, aux silices amorphes et au dioxyde de titane

1. ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES PORTANT SUR DES TRAVAILLEURS EXPOSÉS AU NOIR DE CARBONE

1.1 Caractéristiques physico-chimiques du noir de carbone

Le noir de carbone est constitué de carbone élémentaire sous forme amorphe. Il est produit à l'échelle industrielle depuis plus d'un siècle. Selon le procédé industriel et la matière première utilisés pour le fabriquer (combustion incomplète ou décomposition thermique), on obtient des noirs de carbone ayant des propriétés physico-chimiques différentes.

Le noir de carbone se présente principalement sous forme d'agrégat c'est-à-dire sous forme de chaîne de particules de carbone plus ou moins sphériques ayant fusionné au hasard pour créer une structure en branche. Les agrégats sont des structures ouvertes susceptibles d'absorber des liquides et de renforcer des matériaux comme le caoutchouc. Les agrégats peuvent se lier entre eux par des forces de Van der Waals formant ainsi des agglomérats. Ils peuvent aussi se présenter sous forme de pellets (compression des agrégats par l'intermédiaire de liants).

Les agrégats de noir de carbone se caractérisent par trois dimensions :

- le diamètre moyen des particules primaires (mesure de "l'épaisseur" des chaînes), généralement inversement proportionnel à la surface ;
- le diamètre moyen des agrégats ;
- le volume d'espace occupé par les agrégats : quantité de liquide que peuvent absorber les agrégats.

Le tableau 1 donne une image synthétique des différents noirs de carbone, de leur mode de production et de leurs propriétés physico-chimiques. Tous les noirs de carbone sont insolubles dans l'eau et les solvants organiques. On constate que pour la plupart des noirs de carbone, le diamètre des particules primaires est inférieur ou de l'ordre de 100 nm ce qui les classe dans la catégorie des nano-objets. Seul le noir thermique présente un diamètre de taille supérieure. Le noir de fourneau est de loin le plus fabriqué puisqu'il représente 95 % de la production mondiale actuelle de noir de carbone.

TABLEAU 1

Appellation, modes de fabrication et principales propriétés physico-chimiques des différents types de noir de carbone

	Noir de fumée	Noir au tunnel	Noir de fourneau	Noir thermique	Noir d'acétylène
Mode de production	Combustion incomplète	Combustion incomplète	Combustion incomplète	Décomposition thermique	Décomposition thermique
Matière première	Hydrocarbures de goudron	Gaz naturel	Gaz naturel liquide aromatique	Gaz naturel	Acétylène
Solubilité	Insolubles dans l'eau et les solvants organiques				
Diamètre moyen des particules primaires (nm)	50-100	10-30	10-80	150-500	35-70
Diamètre moyen des agrégats (nm)	NR	NR	80-500	300-810	NR
Surface spécifique (m ² /g)	États-Unis : 20-95 EU : 17-25	NR	20-200	6-15	60-70
Capacité d'absorption de l'huile (ml/g)	1,05-1,65	NR	0,67-1,95	0,30-0,46	3,0-3,5

NR : non renseigné.

Source : monographie N° 65 du Circ [1].

1.2 Études de cohorte portant sur les fabricants de noir de carbone

Dans son évaluation de 2006, le Circ considère les trois études de cohorte portant sur les travailleurs des sites industriels de production de noir de carbone comme les plus informatives pour évaluer le risque de cancer du poumon [2,3]. Pour chacune des études, les analyses portent sur les hommes ayant travaillé plus de 12 mois. Il s'agit de :

- une étude au Royaume-Uni portant sur cinq sites de production de noir de carbone et 1 147 personnes ayant commencé à travailler entre 1947 et 1975 [4]. L'exposition cumulée au noir de carbone a été évaluée en combinant des informations professionnelles portant sur le dernier emploi occupé et une matrice emploi-exposition (construite sur des jugements d'expert et les résultats de campagne de mesure de la concentration en masse de poussières de la fraction inhalable) ;
- une étude en Allemagne portant sur un site de production de noir de carbone et 1 528 personnes ayant travaillé de 1960 à 1998 [5,6]. L'exposition cumulée a été définie de façon semi-quantitative par un panel d'experts en se basant sur l'historique professionnel ;
- une étude aux États-Unis sur 18 sites de production de noir de carbone et 5 011 personnes ayant travaillé des années 1930 à 2003 [7]. L'exposition cumulée au noir de carbone n'a pas été estimée.

L'étude anglo-saxonne et l'étude allemande évoquent toutes deux un excès de décès par cancer du poumon par rapport à la population de référence (nationale ou fédérale) avec respectivement un ratio de mortalité standardisé (SMR pour Standardized Mortality Ratio) de 1,73 au Royaume-Uni (1951-1996) et de 2,18 en Allemagne (1976-1998), tous deux statistiquement significatifs [4-6]. Les analyses par comparaison interne n'évoquent cependant pas de relation dose-réponse entre la durée d'emploi ou l'exposition cumulée au noir de carbone et le risque de décès par cancer du poumon. Dans l'étude allemande, une relation inverse est même observée entre l'exposition cumulée au noir de carbone et le risque de décès par cancer du poumon. Seule l'étude allemande prend en compte le tabagisme individuel. Dans l'étude américaine, on n'observe pas de surmortalité par cancer du poumon (SMR de 0,97 non statistiquement significatif) [7].

Depuis l'évaluation du Circ, les études de cohorte portant sur les personnes travaillant sur des sites de production de noir de carbone ont fait l'objet de nouvelles analyses et montrent des résultats d'interprétation délicate. Dans l'étude allemande, on observe une augmentation statistiquement significative du risque de décès par cancer du poumon selon la durée d'emploi dans le secteur de fabrication du noir de fumée [8]. Dans l'étude du Royaume-Uni, les auteurs observent une augmentation du risque de décès par cancer du poumon pour les personnes ayant quitté leur emploi depuis moins de 15 ans [9]. À l'opposé, dans les cohortes allemande et américaine, une augmentation du risque de décéder d'un cancer du poumon est notée d'autant plus importante que les personnes ont quitté leur emploi depuis longtemps [7,10]. Dans la cohorte anglo-saxonne, on observe une relation dose-réponse entre l'exposition cumulée au noir de carbone dans les 15 dernières années et le risque de décès par cancer du poumon (lugged analysis) [9]. Pour expliquer ce résultat inattendu, les auteurs évoquent de possibles différences dans le procédé de fabrication du noir de carbone ou dans les caractéristiques physico-chimiques (taille, surface) des particules de noir de carbone fabriquées sur les différents sites.

Parmi les autres causes de décès analysées dans les études de cohorte portant sur les travailleurs des sites industriels de production de noir de carbone, on note :

- dans l'étude anglo-saxonne, une augmentation de la mortalité toutes causes (SMR=1,13 ; intervalle de confiance à 95% (IC 95 %)=1,02-1,25) et par tumeur maligne (SMR=1,42 ; IC 95 %= 1,19-1,68) [4] ;
- dans la cohorte allemande, une augmentation de la mortalité par pathologies cardiaques (SMR=1,26 ; IC 95 %= 1,03-1,53) et par broncho-pneumopathie chronique obstructive (SMR=1,58 ; IC 95 %= 0,92-2,53) [6] ;
- dans la cohorte américaine, une augmentation de la mortalité par maladie respiratoire autre que les pneumonie et les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (SMR=1,21 ; IC 95 %= 0,94-1,56) [7].

1.3 Autres études épidémiologiques portant sur les pathologies cancéreuses

Quatre autres études sont également jugées informatives par le Circ quant au risque de décès ou de survenue de cancer du poumon :

- une étude de cohorte chez des travailleurs employés sur des sites utilisant du noir de carbone. Il s'agit d'une étude en Allemagne portant sur 8 933 travailleurs de l'industrie du caoutchouc [11] ;
- une étude portant sur des travailleurs manipulant du noir de carbone. Cette étude épidémiologique a été menée en Italie sur 2 101 employés des docks transportant du noir de carbone [12] ;
- une étude de cohorte portant sur des travailleurs exposés principalement à une autre nuisance. Cette étude menée aux États-Unis concerne 26 561 travailleurs exposés au formaldéhyde [13] ;

– une étude cas-témoin en population générale masculine. Cette étude canadienne porte sur un total de 857 personnes atteintes de cancer de différentes localisations diagnostiqués entre 1979 et 1985 et sur 2 546 témoins affectés par d'autres catégories de cancer [14]. L'évaluation de l'exposition est basée sur une expertise de l'historique professionnel rapporté par les personnes.

L'étude allemande sur les travailleurs de l'industrie du caoutchouc évoque un excès de risque de décès par cancer du poumon (SMR=1,23 ; IC 95 %=1,04-1,44) [11]. En comparaison interne, une association est observée entre le risque de décès par cancer du poumon et l'exposition au noir de carbone (risque relatif RR=1,5 ; IC 95 %=1,0-2,2) mais elle disparaît après ajustement sur l'exposition à l'amiante et au talc. Dans la cohorte des travailleurs exposés au formaldéhyde, on observe une mortalité par cancer du poumon augmentée dans le sous-groupe de travailleurs exposés au noir de carbone (SMR=1,3 ; IC 95 %=0,8-2,0) [13]. Quant à l'étude italienne, elle ne montre pas d'excès de risque de cancer du poumon lié à la manipulation de noir de carbone (RR=1,08 ; IC 95 %=0,81-1,41) [12].

L'étude cas-témoin canadienne montre une élévation du risque de cancer du poumon (Odds-ratio OR=1,6 ; IC 95 %=1,1-2,3), de l'œsophage (OR=2,2 ; IC 95 %=1,1-4,4) et du rein (OR=1,9 ; IC 95 %=1,1-3,3) en lien avec une exposition au noir de carbone [14]. Les résultats sont ajustés sur la consommation de tabac. Les données de cette étude ont fait l'objet d'une analyse conjointe avec celles issues d'un second cas-témoin mené ultérieurement. Les résultats de l'analyse poolée ne sont plus en faveur d'une association entre le risque de cancer du poumon et l'exposition professionnelle au noir de carbone (OR=1,1, IC 95 %=0,9-1,5) [15].

1.4 Études épidémiologiques portant sur la morbidité respiratoire

Plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées à la survenue d'effets respiratoires non cancéreux chez des travailleurs employés à la production de noir de carbone. Il s'agit d'études transversales multicentriques dont l'une est européenne et l'autre nord-américaine [16-19].

Une étude européenne transversale multicentrique a été menée sur 18 sites industriels de production de noir de carbone dont trois situés en France [16]. Le taux de réponse étant peu satisfaisant sur certains sites, l'analyse ne porte que sur 1 742 travailleurs employés sur 15 sites. Une campagne de mesure des fractions inhalables et alvéolaires (concentration en masse) basée sur des prélèvements individuels a été menée pour les besoins de l'étude. Des relations dose-réponse ont été observées entre la prévalence de symptômes respiratoires chez les travailleurs du noir de carbone (comme la toux, les expectorations, les symptômes de bronchite chronique) et les indices d'exposition actuelle ou cumulée (basés sur la concentration en poussière de la fraction inhalable ou alvéolaire et l'historique professionnel). Le lien persiste après ajustement sur l'âge, le tabagisme et les expositions professionnelles antérieures. Après stratification sur le statut tabagique, une diminution des fonctions respiratoires est observée en lien avec l'exposition aux poussières alvéolaires ou inhalables. Cette association concerne plus particulièrement le volume expiratoire maximal seconde (Vems) et le débit expiratoire maximal médian (DEMM). Elle est plus marquée dans le groupe des non-fumeurs. La prévalence des petites opacités pulmonaires radiographiques est bien corrélée avec les indices d'exposition actuels et cumulés et avec la catégorie d'emploi. Qu'il s'agisse de la prévalence de symptômes respiratoires, d'anomalies de la fonction respiratoire ou de la prévalence d'opacités pulmonaires, l'exposition actuelle est plus fortement associée que l'exposition cumulée. Ces résultats sont cohérents avec un effet irritant des poussières de noir de carbone sur les voies aériennes et une rétention pulmonaire du noir de carbone [16].

L'étude européenne a été répétée dans le temps et confirme l'existence de relations dose-réponse entre la prévalence de symptômes respiratoires ou la diminution des paramètres de la fonction respiratoire (Vems, DEMM, coefficient de Tiffenau) et l'exposition actuelle et cumulée aux poussières de la fraction inhalable. L'exposition tout comme la prévalence des symptômes respiratoires ont diminué au fil du temps [17]. L'analyse longitudinale des radiographies pulmonaires des travailleurs de l'étude européenne montre une augmentation du risque de présenter des anomalies radiographiques associée à l'exposition cumulée aux poussières alvéolaires de noir de carbone. Ces anomalies pourraient cependant être réversibles après diminution ou cessation de l'exposition [19].

L'étude américaine porte sur 22 sites de production de noir de carbone et 1 755 travailleurs [18]. L'exposition actuelle et cumulée a été évaluée à partir de l'historique professionnel des sujets et d'une matrice emploi-exposition (prenant en compte le site industriel concerné, l'intitulés d'emplois et les résultats des campagnes de mesure menées depuis 1979 portant sur la concentration en masse des fractions alvéolaire et inhalable et des poussières totales). En matière de symptômes respiratoires, une relation statistiquement significative est observée chez les seuls non fumeurs entre la prévalence des symptômes de bronchite chronique et l'exposition cumulée. L'exposition cumulée (en poussières totales et pour la fraction inhalable) est également associée à une diminution du Vems de faible intensité, les autres paramètres de la fonction respiratoire n'étant pas affectés [19].

1.5 Interprétation des résultats aux regards de la problématique nanomatériaux

Il apparaît que la plupart des noirs de carbone fabriqués peuvent être considérés comme des nanomatériaux du fait de la taille nanométrique des particules primaires qui les constituent. En particulier, le noir de fourneau qui représente l'essentiel de la production mondiale est un nanomatériau. Le seul noir de carbone qui échappe à la définition de nanomatériau est le noir thermique. Il est donc tout à fait légitime de s'interroger sur le caractère partiellement informatif sur les risques sanitaires liés au noir de carbone nanométrique des études épidémiologiques existantes.

Le questionnement sur les effets possibles sur la santé humaine d'une exposition aux nanomatériaux est récent. La plupart des études épidémiologiques décrites ci-dessus sont antérieures à l'émergence de cette problématique et n'ont donc pas été bâties pour tester l'hypothèse d'un lien entre les caractéristiques nanométriques du noir de carbone et la survenue d'évènements de santé. Ainsi, le mode de production du noir de carbone, qui renseigne partiellement sur la taille des particules fabriquées, n'est jamais décrit. Il n'est pas non plus pris en compte dans les analyses multivariées. Les évaluations d'exposition réalisées pour les besoins des études reposent pour la plupart sur des mesures de concentration en masse et/ou sur une expertise s'appuyant sur ce que l'on connaît de la toxicité des particules micrométriques. Les études toxicologiques montrent que les mécanismes d'interaction des particules nanométriques avec les systèmes biologiques sont tout à fait spécifiques et que les concentrations en surface et/ou en nombre sont des grandeurs plus intéressantes.

Globalement, tout ce qui est comparaison de la mortalité et de la morbidité des travailleurs exposés au noir de carbone à celles d'une population de référence peut être considéré comme informatif quant aux risques pour la santé humaine de la forme nanométrique. De la même façon, la recherche d'association entre la survenue d'évènements de santé et des variables qualifiant l'exposition reste intéressante à considérer. Les résultats des analyses internes mettant en relation les paramètres de santé et les indices quantitatifs d'exposition sont sans doute moins pertinents.

De la comparaison de la mortalité des travailleurs employés à la production de noir de carbone à celle d'une population de référence, il est utile de retenir l'existence d'un possible excès de risque de décès par cancer du poumon. Une augmentation de la mortalité par pathologie respiratoire et cardiaque est également observée dans une ou plusieurs études. Les études transversales évoquent des effets sur la morbidité respiratoire (symptômes et fonction respiratoires, opacités pulmonaires). L'ensemble de ces évènements de santé est en cohérence avec ce qui est observé dans l'étude des effets sanitaires d'une exposition à la pollution atmosphérique.

Le questionnement sur les risques sanitaires pour l'homme d'une exposition aux nanomatériaux invite à reconsidérer les résultats des études épidémiologiques sur le noir de carbone déjà publiées. Une réévaluation des scores d'exposition pourrait être proposée s'appuyant par exemple sur la prise en compte des procédés de production et l'historique de fabrication ou d'utilisation des différents grades de noir de carbone dans les entreprises.

2. ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES PORTANT SUR DES TRAVAILLEURS EXPOSÉS AUX SILICES AMORPHES

2.1. Caractéristiques physico-chimiques des silices amorphes

Les silices amorphes comme les silices cristallines sont constituées de dioxyde de silicium. On peut classer les silices amorphes selon qu'elles soient d'origine naturelle (issue de l'extraction d'un gisement de roche particulière, la diatomite) ou synthétique et pour ces dernières, selon le mode de production :

- les silices naturelles :
 - terres de diatomée (en anglais, diatomaceous earth) ;
- les silices synthétiques :
 - les silices obtenues par voie humide (en anglais, wet process silica) :
 - silice précipitée (en anglais, precipitated silica),
 - gel de silice (en anglais, silica gel),
 - sol de silice ou silice colloïdale,
 - les silices obtenues par voie thermique :
 - silice pyrogénée (en anglais, pyrogenic, thermal ou fumed silica),
 - silice à l'arc,

- les silices sous-produits de la métallurgie :
 - fumée de silice ou microsilice (en anglais, silica fume),
- les silices modifiées chimiquement par traitement de surface ou fonctionnalisation.

La terre de diatomée peut contenir de 0,1 à 4 % de silice cristalline (cristobalite ou quartz). La teneur en silice cristalline (cristobalite) est augmentée de façon substantielle par les procédés de calcination souvent mis en œuvre au cours du procédé de traitement industriel de la terre de diatomée. Parmi les silices synthétiques, les fumées de silice représentent l'essentiel de la production mondiale, viennent ensuite les silices précipitées, les silices pyrogénées et les gels de silice.

Le tableau 2 résume les caractéristiques physico-chimiques des silices amorphes les plus courantes. Les fumées de silice ne sont pas fabriquées intentionnellement puisqu'il s'agit d'un sous-produit de la fabrication de silicium ou d'alliages de ferro-silicium. Elles ne sont pas considérées dans ce tableau. On constate que la taille des particules primaires de silice amorphe quelqu'en soit leur origine les classe dans l'échelle nanométrique et qu'elles présentent des surfaces spécifiques très étendues.

TABLEAU 2 I

Propriétés physico-chimiques des principales formes de silices amorphes synthétiques

Propriétés	Principales formes de silice amorphe		
	Pyrogénée	Précipitée	Gel
Surface spécifique (m ² /g)	50-400	30-800	250-1000
Diamètre des particules primaires (nm)	7-50	5-100	3-20
Diamètre des agrégats (µm)	<1	1-40	1-20
Diamètre des agglomérats (µm)	1-100	3-100	non applicable

Source : Merget et al., 2002 [20].

2.2. Résultats épidémiologiques

La monographie du Circ N°68 concerne la silice qu'elle soit d'origine naturelle ou synthétique. À l'issue de l'examen des données épidémiologiques et toxicologiques disponibles, la silice cristalline (quartz et cristobalite) a été classée comme cancérigène pour l'homme (catégorie 1) en raison d'un risque augmenté de cancer pulmonaire. Pour ce qui est des silices amorphes, le groupe de travail a souligné le petit nombre d'études épidémiologiques disponibles. Il a conclu que les silices amorphes ne pouvaient être classées quant à leur cancérogénéité pour l'homme (catégorie 3).

Dans une revue de la littérature datant de 2002, sur 31 études recensées (étude d'un cas, série de cas ou études épidémiologiques), les deux tiers des études portent sur une exposition à la terre de diatomée [20]. Dans ces études, du fait de la contamination de la silice amorphe par de la silice cristalline, il est très difficile de distinguer les effets respectifs de chaque type de silice. La plupart des études portant sur la santé des travailleurs exposés à la silice amorphe synthétique sont des études déjà anciennes [20]. On note quelques études épidémiologiques sur des populations de petite taille ainsi que des descriptions de cas ou des séries de cas. Concernant les silices amorphes, les principaux effets sur la santé humaine discutés dans la littérature sont les pathologies respiratoires non cancéreuses et les cancers pulmonaires [20].

Les pathologies respiratoires non cancéreuses

Les études portent essentiellement sur l'industrie de la terre de diatomée. Il n'a jamais été possible de différencier l'effet de la silice amorphe de celui de la silice cristalline. Cependant, l'exposition à la terre de diatomée naturelle est associée à une fibrose simple alors que l'exposition à la terre de diatomée calcinée est associée à une fibrose pulmonaire progressive [20].

Dans cinq études épidémiologiques portant sur des travailleurs exposés sur le long terme à la silice amorphe synthétique, aucune pneumoconiose n'a été observée [20-24]. Une étude de cas a identifié quatre cas de pneumoconiose chez 28 personnes travaillant avec de la silice amorphe [20]. Bien que les auteurs précisent explicitement que la silice amorphe à laquelle les travailleurs sont exposés n'est pas contaminée par de la silice cristalline, son origine n'est pas clairement définie. Une autre étude de cas évoque deux sujets ayant une exposition à la silice amorphe et présentant une fibrose pulmonaire. Pour l'un, une exposition à la silice cristalline a été retrouvée mais pas pour le second [20].

Des altérations de la fonction pulmonaire de type obstructif ou restrictif ont été observées en lien avec le tabagisme mais pas avec l'exposition à la silice précipitée [20]. Une réduction du débit respiratoire forcé a été documentée chez

un groupe de travailleurs exposés à la silice précipitée comparativement au groupe témoin mais aucune relation dose-réponse n'a pu être établie avec l'indice d'exposition cumulée [21]. Une autre étude n'a pas retrouvé de relation entre le niveau d'exposition à la silice précipitée et les variations annuelles de la fonction pulmonaire [24]. Une bronchiolite oblitérante a été rapportée chez une personne nourrissant les animaux [25]. De la silice a été retrouvée dans la biopsie pulmonaire.

Une étude épidémiologique a été menée en Allemagne sur les travailleurs de cinq sites de fabrication de silice amorphe synthétique. L'objectif principal de l'étude était d'étudier les liens entre une exposition à long terme à la silice amorphe synthétique et les paramètres de la fonction respiratoire, les symptômes respiratoires et les signes radiologiques. Les résultats devraient faire l'objet d'une prochaine publication scientifique.

Les cancers pulmonaires

Deux études de cohorte ont observé un excès de risque de décès par cancer pulmonaire chez des travailleurs de l'industrie de la terre de diatomée [20].

2.3 Interprétation des résultats aux regards de la problématique nanomatériaux

Tout comme pour le noir de carbone, les silices amorphes synthétiques répondent clairement à la définition de nanomatériaux quel que soit le procédé de fabrication dont elles sont issues. Les études épidémiologiques sont donc susceptibles d'apporter des éléments d'information sur la toxicité liés au caractère nanométrique du matériau. Elles sont cependant bien moins nombreuses que pour le noir de carbone et évoquent essentiellement des pathologies pulmonaires non cancéreuses. Les quelques rares évaluations quantitatives de l'exposition décrites reposent sur la mesure de la concentration en masse.

3. ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES PORTANT SUR DES TRAVAILLEURS EXPOSÉS AU DIOXYDE DE TITANE

3.1 Caractéristiques physico-chimiques du dioxyde de titane

Le dioxyde de titane existe sous deux formes cristallines différentes que sont la forme rutilite et la forme anatase [26]. Selon la taille des particules primaires de dioxyde de titane, on distingue :

- le dioxyde de titane pigmentaire avec une taille de particules primaires comprise entre 150 et 400 nm ;
- le dioxyde de titane nanométrique avec une taille de particules primaires inférieure à 100 nm.

À l'instar du noir de carbone et des silices amorphes, les particules primaires de dioxyde de titane pigmentaires et nanométriques s'agrègent et s'agglomèrent rapidement pour former des particules de taille supérieure.

Historiquement, les usines de production de dioxyde de titane fabriquaient du dioxyde de titane pigmentaire. Grâce à l'évolution des procédés de fabrication, le dioxyde de titane nanométrique est apparu sur le marché il y a une vingtaine d'années.

3.2 Résultats des études épidémiologiques

Étant donné la période couverte par les différentes études épidémiologiques disponibles et bien qu'elles ne le mentionnent pas explicitement, il est probable qu'elles aient porté principalement sur du dioxyde de titane pigmentaire. Seule une étude précise que les sites industriels inclus dans la cohorte fabriquent de façon prépondérante du dioxyde de titane pigmentaire [27].

Dans son évaluation de 2006, le Circ retient trois études de cohorte portant sur des personnes travaillant à la production de dioxyde de titane :

- une étude multicentrique européenne portant sur 15 017 travailleurs employés sur 11 sites industriels [27]. La période d'inclusion est variable d'un site à l'autre. Elle commence entre 1927 et 1969 et se termine entre 1995 et 2001. Deux hygiénistes industriels ont procédé à l'évaluation quantitative des expositions en se basant sur les propriétés intrinsèques du matériau synthétisé (aptitude de la poudre à former un aérosol), sur les conditions de manipulation et sur l'efficacité des équipements collectifs de protection. Dans un second temps, les données de

l'expertise ont été ajustées aux résultats des campagnes de mesure disponibles (concentration en masse de dioxyde de titane de la fraction alvéolaire). Les valeurs estimées et ajustées ont ensuite été appliquées à la l'histoire professionnelle des travailleurs inclus dans la cohorte afin de disposer d'une évaluation de l'exposition cumulée au dioxyde de titane ;

- une étude multicentrique américaine portant sur 4 241 travailleurs employés sur quatre sites industriels entre 1960 et 2000 [28]. Une évaluation quantitative des expositions a été réalisée par des hygiénistes industriels et comparée aux résultats des campagnes métrologiques. Un niveau d'exposition cumulée a ensuite été attribué à chaque travailleur selon son historique professionnel dans l'usine ;
- une étude américaine portant sur 1 576 travailleurs employés avant 1984 sur deux sites appartenant à la société du Pont de Nemours [29]. Un indice d'exposition cumulée a été évalué se basant sur les données métrologiques existantes.

En terme de mortalité, l'étude multicentrique européenne observe une petite augmentation du risque de décès par cancer du poumon chez les hommes inclus dans la cohorte (SMR=1,23 ; IC 95 %=1,10-1,38) [27]. La mortalité par cancer du poumon n'augmente cependant pas en fonction de la durée d'emploi ou de l'exposition cumulée au dioxyde de titane. Il est à noter que les résultats ne sont pas ajustés sur la consommation de tabac. Bien qu'il n'y ait pas d'excès de mortalité par cancer du rein, une relation dose-réponse non statistiquement significative est observée avec l'exposition cumulée aux poussières de dioxyde de titane. Dans les deux études de cohorte américaines, le nombre de décès par cancer du poumon observé est compatibles avec le nombre de décès attendu [28,29]. Aucune des trois études ne met en évidence d'augmentation de la mortalité par pathologies cardiaques ou respiratoires [27-29]. On note cependant un petit excès de risque de décéder par maladie cardiovasculaire, respiratoire et digestive dans l'étude américaine Du Pont de Nemours en comparaison aux autres travailleurs du groupe [29].

L'étude américaine Du Pont de Nemours a également porté sur la morbidité par cancer et par maladie respiratoire chronique chez les travailleurs en activité [29]. 336 hommes actifs exposés au dioxyde de titane ont par ailleurs bénéficié d'une radiographie thoracique au 1^{er} janvier 1984. En comparaison à l'ensemble des travailleurs du groupe, il est objectivé une petite augmentation non statistiquement significative du risque de cancer quelque soit la localisation. Le taux d'incidence de cancer du poumon est cependant conforme à ce qui est attendu. Aucune relation dose-réponse n'est observée entre la durée d'exposition ou l'indice d'exposition cumulée au dioxyde de titane et la morbidité ou la mortalité par cancer du poumon, la prévalence de maladies respiratoires chroniques et la présence d'épaississement ou de plaques pleurales à la radiographie pulmonaire. Aucun cas de fibrose pulmonaire n'a été identifié [29].

La monographie du Circ mentionne également les résultats de l'étude cas-témoins canadienne en population générale déjà évoquée pour l'exposition au noir de carbone [3,14,30]. L'analyse porte sur 857 cas de cancer du poumon diagnostiqués entre 1979 et 1985 et un groupe témoin constitué par 533 témoins de population générale et 533 personnes atteintes de cancer atteignant un autre organe que les poumons [30]. Dans cette étude, l'exposition au dioxyde de titane n'est pas associée au risque de cancer du poumon. Il n'est pas non plus observé de relation de type dose-réponse avec le niveau d'exposition cumulée. Les données de cette première étude ont été poolées avec ceux d'une seconde étude cas-témoins portant sur les cas incidents survenus entre 1996 et 2001 [15]. Il n'est pas retrouvé d'association entre la survenue de cancer du poumon et l'exposition au dioxyde de titane ni de relation dose-réponse avec l'indice d'exposition cumulée.

Dans son évaluation, le Circ évoque également des effets respiratoires chez des groupes de travailleurs exposés au dioxyde de titane avec notamment un déclin de la fonction respiratoire et l'observation de plaques et d'épaississement pleuraux [3]. Ces travailleurs ont cependant été exposés de façon concomitante à l'amiante et/ou à la silice.

3.3 Interprétation des résultats aux regards de la problématique nanomatériaux

Les dioxydes de titane nanométriques et pigmentaires sont assez distincts en termes de taille des particules primaires et présentent des propriétés physico-chimiques et des applications différentes. Il est probable que les études épidémiologiques disponibles portent majoritairement sur une exposition professionnelle à la forme pigmentaire. Les résultats des études épidémiologiques paraissent donc peu informatifs en termes de toxicité de la forme nanométrique. On peut sans doute penser que les cancers pulmonaires doivent faire l'objet d'une surveillance toute particulière dans le cadre d'un dispositif de surveillance des personnes exposés professionnellement au dioxyde de titane nanométrique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Circ. International Agency for Research on Cancer monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Printing Processes and Printing Inks, Carbon Black and Some Nitro Compounds. Volume 65. Lyon: Centre international de recherche sur le cancer; 1997. 578 p.
- [2] Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El GF, Coglianò V. Carcinogenicity of carbon black, titanium dioxide, and talc. *Lancet Oncol* 2006;7(4):295-6.
- [3] Circ. International Agency for Research on Cancer monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Carbon black, titanium dioxide, talc. Volume 93. Lyon: Centre international de recherche sur le cancer 2010. 452 p.
- [4] Sorahan T, Hamilton L, van TM, Gardiner K, Harrington JM. A cohort mortality study of U.K. carbon black workers, 1951-1996. *Am J Ind Med* 2001;39(2):158-70.
- [5] Morfeld P, Buchte SF, McCunney RJ, Piekarski C. Lung cancer mortality and carbon black exposure: uncertainties of SMR analyses in a cohort study at a German carbon black production plant. *J Occup Environ Med* 2006;48(12):1253-64.
- [6] Wellmann J, Weiland SK, Neiteler G, Klein G, Straif K. Cancer mortality in German carbon black workers 1976-98. *Occup Environ Med* 2006;63(8):513-21.
- [7] Dell LD, Mundt KA, Luippold RS, Nunes AP, Cohen L, Burch MT *et al.* A cohort mortality study of employees in the U.S. carbon black industry. *J Occup Environ Med* 2006;48(12):1219-29.
- [8] Morfeld P, Buchte SF, Wellmann J, McCunney RJ, Piekarski C. Lung cancer mortality and carbon black exposure: Cox regression analysis of a cohort from a German carbon black production plant. *J Occup Environ Med* 2006;48(12):1230-41.
- [9] Sorahan T, Harrington JM. A "lugged" analysis of lung cancer risks in UK carbon black production workers, 1951-2004. *Am J Ind Med* 2007;50(8):555-64.
- [10] Morfeld P, McCunney RJ. Carbon black and lung cancer: Testing a new exposure metric in a German cohort. *Am J Ind Med* 2007;50(8):565-7.
- [11] Straif K, Keil U, Taeger D, Holthenrich D, Sun Y, Bungers M *et al.* Exposure to nitrosamines, carbon black, asbestos, and talc and mortality from stomach, lung, and laryngeal cancer in a cohort of rubber workers. *Am J Epidemiol* 2000 Aug 15;152(4):297-306.
- [12] Puntoni R, Ceppi M, Gennaro V, Ugolini D, Puntoni M, La MG *et al.* Occupational exposure to carbon black and risk of cancer. *Cancer Causes Control* 2004;15(5):511-6.
- [13] Blair A, Stewart PA, Hoover RN. Mortality from lung cancer among workers employed in formaldehyde industries. *Am J Ind Med* 1990;17(6):683-99.
- [14] Siemiatycki J. Risk factors for cancer in the workplace. Boca raton: CRC Press; 1991. 325 p.
- [15] Ramanakumar AV, Parent ME, Latreille B, Siemiatycki J. Risk of lung cancer following exposure to carbon black, titanium dioxide and talc: results from two case-control studies in Montreal. *Int J Cancer* 2008;122(1):183-9.
- [16] Gardiner K, Trethowan NW, Harrington JM, Rossiter CE, Calvert IA. Respiratory health effects of carbon black: a survey of European carbon black workers. *Br J Ind Med* 1993;50(12):1082-96.
- [17] Gardiner K, Van TM, Harrington M. Respiratory health effects from exposure to carbon black: results of the phase 2 and 3 cross sectional studies in the European carbon black manufacturing industry. *Occup Environ Med* 2001;58(8):496-503.
- [18] Harber P, Muranko H, Solis S, Torossian A, Merz B. Effect of carbon black exposure on respiratory function and symptoms. *J Occup Environ Med* 2003;45(2):144-55.
- [19] Van Tongeren MJ, Gardiner K, Rossiter CE, Beach J, Harber P, Harrington MJ. Longitudinal analyses of chest radiographs from the European Carbon Black Respiratory Morbidity Study. *Eur Respir J* 2002;20(2):417-25.
- [20] Merget R, Bauer T, Kupper HU, Philippou S, Bauer HD, Breitstadt R *et al.* Health hazards due to the inhalation of amorphous silica. *Arch Toxicol* 2002;75(11-12):625-34.
- [21] Choudat D, Frisch C, Barrat G, el KA, Conso F. Occupational exposure to amorphous silica dust and pulmonary function. *Br J Ind Med* 1990;47(11):763-6.

- [22] Plunkett ER, Dewitt BJ. Occupational exposure to Hi-Sil and Silene. Report of an 18-year study. *Arch Environ Health* 1962;5:469-72.
- [23] Volk H. The health of workers in a plant making highly dispersed silica. *Arch Environ Health* 1960;1:125-8.
- [24] Wilson RK, Stevens PM, Lovejoy HB, Bell ZG, Richie RC. Effects of chronic amorphous silica exposure on sequential pulmonary function. *J Occup Med* 1979;21(6):399-402.
- [25] Spain BA, Cummings O, Garcia JG. Bronchiolitis obliterans in an animal feed worker. *Am J Ind Med* 1995;28(3):437-43.
- [26] Honnert B, Vincent R. Production et utilisation industrielle des particules nanostructurées. *Hygiène et sécurité du travail - Cahiers de notes documentaires* 2007;209:5-21.
- [27] Boffetta P, Soutar A, Cherrie JW, Granath F, Andersen A, Anttila A *et al.* Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe. *Cancer Causes Control* 2004;15(7):697-706.
- [28] Fryzek JP, Chadda B, Marano D, White K, Schweitzer S, McLaughlin JK *et al.* A cohort mortality study among titanium dioxide manufacturing workers in the United States. *J Occup Environ Med* 2003;45(4):400-9.
- [29] Chen JL, Fayerweather WE. Epidemiologic study of workers exposed to titanium dioxide. *J Occup Med* 1988;30(12):937-42.
- [30] Boffetta P, Gaborieau V, Nadon L, Parent MF, Weiderpass E, Siemiatycki J. Exposure to titanium dioxide and risk of lung cancer in a population-based study from Montreal. *Scand J Work Environ Health* 2001;27(4):227-32.

Éléments de faisabilité pour un dispositif de surveillance épidémiologique des travailleurs exposés aux nanomatériaux intentionnellement produits

Devant les interrogations portant sur les risques potentiels pour la santé humaine d'une exposition aux nanomatériaux, la Direction générale de la santé et la Direction générale du travail ont demandé à l'Institut de veille sanitaire, soutenu scientifiquement par un groupe de travail multidisciplinaire réuni par l'Institut de recherche en santé publique, de développer une réflexion sur la faisabilité d'un dispositif de surveillance des travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux. En réponse à cette sollicitation, le présent rapport dresse un état des lieux des nombreuses incertitudes inhérentes à cette thématique tant en ce qui concerne la question des définitions, l'étendue du champ des nanomatériaux, l'identification des événements de santé pouvant être surveillés, les difficultés de repérage des entreprises et des travailleurs potentiellement concernés par les nanomatériaux et les défis posés par la métrologie des aérosols de nano-objets. Après avoir examiné les différents protocoles de surveillance épidémiologique envisageables pour étudier les effets à long terme d'une exposition aux nanomatériaux, l'InVS propose un dispositif de surveillance à deux volets comportant, d'une part, une étude de cohorte prospective et, d'autre part, des enquêtes transversales répétées. Les études transversales répétées s'intéresseraient à l'ensemble des nanomatériaux alors que la cohorte ne concernerait que quelques nanomatériaux considérés comme prioritaires. Il est possible d'initier dès à présent un enregistrement de travailleurs potentiellement exposés aux nanomatériaux, qui constitue l'étape initiale de l'étude de cohorte. Le rapport conclut par des recommandations en matière de recherche épidémiologique.

Mots clés : nanomatériau, nano-objet, surveillance épidémiologique, cohorte prospective, enregistrement de travailleurs

Feasibility elements for epidemiological surveillance of workers exposed to nanomaterials intentionally produced

Alerted by the possible impact of nanomaterials exposure on human health, the French Health and Occupational Ministries asked the French Institute for Public Health Surveillance (InVS), supported by a multidisciplinary working group convened by the IReSp, to assess the feasibility of an epidemiological surveillance system of workers likely to be exposed to engineered nanomaterials. In response to this request, this report makes an inventory of the numerous uncertainties inherent to this field such as the question of definition, the wide range of nanomaterials, the identification of health events that could be monitored, the registration and collaboration of companies and workers likely to be concerned by nanomaterials and the metrological issues. After having reviewed the different epidemiological design that could be suitable for the surveillance of possible long term health effects, the InVS suggests the implementation of a double surveillance system with a prospective cohort study, on one hand, and repeated cross-sectional studies, on the other hand. Repeated cross-sectional studies would include all kinds of nanomaterials while the cohort study would focus on a few ones. It is time to initiate the prospective cohort study by the registration of workers likely to be exposed to nanomaterials. In conclusion, the report gives some recommendations for epidemiological research.

Citation suggérée :

Boutou-Kempf O. Éléments de faisabilité pour un dispositif de surveillance épidémiologique des travailleurs exposés aux nanomatériaux intentionnellement produits. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 69 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>