

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

## Synthèse

O. Boutou-Kempf, J.-L. Marchand, E. Imbernon, Département santé travail, Institut de veille sanitaire

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 particulière 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 particulière 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 fabriquant, 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 le 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 cardio-vasculaires 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 biothèque 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 prématué de se positionner définitivement sur ce sujet. La nécessité de mettre en place ce type d'outil de surveillance et de recherche sera reconstruite 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.

Remerciements particulier au 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 – Université 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 Maladry, 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.

### Le rapport complet :

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>

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

### Citation suggérée :

Boutou-Kempf O, Marchand JL, Imbernon E. Éléments de faisabilité pour un dispositif de surveillance épidémiologique des travailleurs exposés aux nanomatériaux intentionnellement produits – Synthèse. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 4 p. Disponible à partir de l'URL: <http://www.invs.sante.fr>