

Factsheet

Nanoparticules et particules ultrafines au poste de travail

Dr Marcel Jost, Dr Claudia Pletscher, Dr Michael Koller

Les nanotechnologies ouvrent de nouvelles voies aux activités industrielles, ménagères et médicales. Les applications en sont nombreuses: protection contre les rayons ultraviolets dans les crèmes solaires avec des nanoparticules de dioxyde de titane, possibilité de développement de surfaces autonettoyantes, application dans l'industrie électronique ou plastique, par exemple pour les appareils de sport, mise au point de textiles antitaches, inhibition de la formation d'odeurs avec des nanoparticules d'argent dans les filtres ou les textiles, amélioration de la protection contre la corrosion, par exemple pour les voitures, utilisation à visée diagnostique ou thérapeutique en médecine, pour ne citer que quelques exemples.

Qu'entend-on par «nanoparticules» et «particules ultrafines»?

Les nano-objets sont des structures dont une, deux ou trois dimensions extérieures sont de l'ordre nanométrique (entre 1 et 100 nm environ).

Les **nanoparticules**, **nanofibres** et **nanofeuillets** présentent respectivement trois, deux et une dimensions extérieures nanométriques. Les nanofibres se divisent en outre en nanotubes (nanofibres creuses), en nanotiges (nanofibres rigides) et en nanofils (nanofibres conductrices). Les nanotubes de carbone peuvent être monoparoï (ou monofeuillet, SWCNT en anglais pour «Single Walled Carbon Nanotubes») ou multiparoï (ou multifeuillets, MWCNT en anglais pour «Multi Walled Carbon Nanotubes»). Lorsque le rapport entre longueur et diamètre est élevé, il est question de nanofibres à fort aspect ratio (HARN en anglais pour «High Aspect Ratio Nanoparticles»).

Les **particules ultrafines**, dont le diamètre est inférieur ou égal à 100 nm, sont des particules issues de différents processus de combustion (éruptions volcaniques, incendies de forêts, chauffage, émissions diesel ou fumées de soudage) ou du traitement mécanique de matériaux. Les nanoparticules et les particules ultrafines ont plus ou moins tendance à s'agglomérer ou à s'agréger.

Pour les mesures de la médecine environnementale, les particules dont le diamètre est inférieure ou égal à 10 µ sont appelées PM 10, celles dont le diamètre est inférieur à 2,5 µ PM 2,5, les particules ultrafines PM 0,1. Dans la technique de mesure au poste de travail, une distinction est opérée entre poussière inhalable, poussière alvéolaire et nanoparticules.

Outre la taille et la géométrie, des caractéristiques telles que composition chimique, propriétés physicochimiques superficielles, capacité de produire des espèces réactives oxygénées (ROS en anglais pour «Reactive Oxygen Species») ou solubilité dans des milieux biologiques permettent de distinguer les nanoparticules.

Mise en danger par des nanoparticules et des particules ultrafines

Dans les nations occidentales industrialisées, aucune maladie professionnelle spécifique n'a été observée lors d'études sur des travailleurs exposés aux nanoparticules dans le cadre des nanotechnologies jusqu'à présent. Des éléments indiquent toutefois que des affections dues aux nanoparticules pourraient se déclarer à un stade ultérieur en l'absence de mesures de protection appropriées. Ces éléments se fondent sur des études expérimentales, sur la connaissance d'une association entre pollution de l'environnement induite par des particules et affections ainsi que sur l'observation en Chine de fibroses pulmonaires dans une entreprise aux conditions de travail peu favorables.

Des études expérimentales ont montré que les nanoparticules et les particules ultrafines pouvaient déclencher des réactions inflammatoires au niveau des bronches et des alvéoles après inhalation. Des expérimentations sur l'animal ont également mis en évidence des fibroses pulmonaires après exposition aux nanoparticules. Les nanoparticules peuvent favoriser la production d'espèces réactives oxygénées dans les cellules et ont un effet pro-inflammatoire. Des études ont montré que des substances problématiques peuvent être adsorbées à la surface des nanoparticules et se servir de ces dernières comme cheval de Troie pour s'introduire dans les cellules et y manifester leur effet toxique. Un des aspects des nanoparticules est la translocation, c'est-à-dire la capacité de pénétrer les tissus. Ainsi, les nanoparticules peuvent arriver dans le sang par les alvéoles, mais également par le tractus gastro-intestinal et par voie transcutanée si la peau est lésée et être alors transportées dans d'autres organes. Des études expérimentales ont montré que les nanoparticules pouvaient accéder à partir des muqueuses au système nerveux central par l'intermédiaire du nerf olfactif.

Des expérimentations sur l'animal ont montré que des expositions à des nanoparticules de dioxyde de titane ou d'or modulaient un asthme ou une hyperréactivité bronchique. Chez des souris sensibilisées aux isocyanates, l'exposition aux nanoparticules de dioxyde de titane conduisait à un renforcement significatif de la réponse inflammatoire, et l'exposition aux nanoparticules d'or conduisait également à un renforcement de l'hyperréactivité bronchique. Ces résultats pourraient indiquer qu'une exposition aux nanoparticules serait susceptible d'aggraver un asthme bronchique lié à l'activité professionnelle (Hussain S. et al.).

Des études expérimentales montrent que la formation d'espèces réactives oxygénées et l'effet pro-inflammatoire des nanoparticules dans les poumons dépendent de façon déterminante de la substance ou des propriétés physicochimiques superficielles. Ainsi, les nanoparticules de dioxyde de titane n'induisent qu'une faible sécrétion de chemokines dans les macrophages alors que, recouvertes de silice, elles entraînent une forte sécrétion. Cette observation peut être mise à profit pour produire des nanoparticules moins dangereuses à l'aide d'un revêtement adéquat.

Pour l'application des nanoparticules dans la médecine, mais également dans le cadre de la protection des travailleurs, des études ont porté sur les liens entre les nanoparticules et le système immunitaire et ont montré l'importance que pouvait jouer la corona dans certaines circonstances.

La question de la capacité des nanoparticules à traverser le placenta se pose tant pour l'application médicale des nanoparticules que pour l'appréciation du risque dans le cadre de la protection de la maternité. Chez des souris exposées à des nanoparticules de dioxyde de titane, des effets dose-dépendants ont été observés dans les reins et le système nerveux central du fœtus. La question de la toxicité de la reproduction par des nanoparticules fait toujours l'objet d'études.

Les nanotubes de carbone peuvent également provoquer des réactions inflammatoires dans les poumons. Des études sur des souris instillées avec des MWCNT ont montré que, en fonction de la dose, des MWCNT «courtes» (d'une longueur inférieure à 5 µm) provoquaient au niveau des voies respiratoires une inflammation, une lésion cellulaire, des granulomes et des fibroses et qu'elles pouvaient pénétrer dans le milieu interstitiel, dans les vaisseaux lymphatiques sous-pleuraux et dans la plèvre.

En raison de leur taille, les longues nanofibres ne peuvent pas être évacuées, et les macrophages ne peuvent pas les éliminer dans les poumons. Des médiateurs inflammatoires suppriment en nombre accru ces macrophages «frustrés», ce qui conduit à une inflammation granulomateuse chronique et éventuellement à la formation de tumeurs.

La médecine environnementale a connaissance d'une association entre l'exposition à des particules fines et ultrafines et des réactions inflammatoires des muqueuses nasales, des voies respiratoires inférieures et des alvéoles. On sait par ailleurs que pollution de l'environnement induite par des particules et affections cardiovasculaires sont associées en ce qui concerne morbidité et mortalité. Différents mécanismes ont été postulés pour cette association, par exemple troubles du rythme cardiaque induits par l'activation des terminaisons nerveuses autonomes en présence de particules dans les poumons, effet favorisant et déstabilisant des plaques par translocation de nanoparticules et/ou réaction inflammatoire déclenchée dans les poumons ainsi qu'une activation de la coagulation sanguine. Reste à déterminer dans quelle mesure ces observations issues de la médecine environnementale peuvent être transposées à l'évaluation d'une mise en danger par les nanoparticules dans le cadre des nanotechnologies.

Observations chez l'homme

Comme nous l'avons déjà mentionné, aucune maladie professionnelle spécifique n'a été observée dans le cadre des nanotechnologies au sein des nations occidentales industrialisées jusqu'à présent.

En 2009, un rapport sur des fibroses pulmonaires de personnes travaillant dans une entreprise en Chine a été publié. Sept employées sur huit âgées de 18 à 47 ans ont développé des pneumonies, des fibroses pulmonaires et des épanchements pleuraux. Dans

cette entreprise, de la peinture à base de polyacrylates était pulvérisée sur du polystyrène puis chauffée entre 75 et 100 degrés lors du séchage. Les conditions de travail n'étaient pas favorables, le local n'avait pas de fenêtres et les portes étaient fermées à cause du froid. Aucune mesure technique, organisationnelle et personnelle efficace n'avait été prise et le système d'aspiration était défectueux. La concentration des nanoparticules n'est pas connue. Les auteurs supposent qu'elle était très élevée, mais ils n'ont pas pu obtenir du fabricant les compositions correspondantes. De l'avis des auteurs, l'apparition d'affections pulmonaires chez ces patientes laisse à penser que de longues expositions à certaines nanoparticules pourraient entraîner de graves pneumopathies. Ils soulignent par ailleurs que des mesures efficaces sont extrêmement importantes pour protéger les travailleurs. Une association possible entre certaines nanoparticules et des pneumopathies a ainsi été décrite pour la première fois chez l'homme. Malheureusement, aucune mesure n'a été réalisée et la composition exacte des matériaux utilisés n'a pas été fournie par le fabricant. On ne sait donc pas si la quantité de nanoparticules ou leur qualité, c'est-à-dire les propriétés physicochimiques, ont eu une importance causale dans la survenance des maladies. L'étude est controversée, le tableau clinique des travailleuses ne s'expliquant pas, pour certains experts, par les nanoparticules, mais par les composants chimiques de la peinture.

Une étude transversale sur les effets pour la santé des travailleurs exposés aux nano-objets est actuellement menée à Taïwan en tant qu'étude de contrôle de cas. Une première présentation a eu lieu en 2011 lors du 5^e Symposium international sur les nanotechnologies (NAOEH). L'étude comprend 227 travailleurs exposés à des nanoparticules et 137 sujets de contrôle de 14 entreprises à Taïwan. Lors de l'examen initial, les travailleurs exposés présentaient une diminution des enzymes antioxydantes et une augmentation des marqueurs cardio-vasculaires. Dans une étude de suivi au bout de six mois, ces paramètres de sollicitation avaient encore changé. Pour la première, des éléments de sollicitation chez des travailleurs exposés à des nano-objets étaient ainsi observés; d'autres études sont prévues dans un an et demi et dans deux ans et demi.

Les nanotubes de carbone sont-ils cancérigènes?

Les nanotubes de carbone présentent des similitudes structurelles avec les poussières fibreuses telles que l'amiante. Les fibres sont généralement considérées comme dangereuses lorsqu'elles sont très longues (longueur supérieure à 20 µm en particulier), inférieures à 3 µm en diamètre et biopersistantes dans les tissus (dans le tissu pulmonaire particulièrement). Ainsi, la mesure des fibres respirables d'amiante s'appuie sur la définition de l'OMS: les fibres d'amiante pouvant pénétrer dans les poumons doivent avoir une longueur supérieure à 5 µm et un diamètre inférieur à 3 µm et avoir un rapport entre la longueur et le diamètre de plus de 3 : 1.

En 2008, une étude d'Edinburgh a montré que l'instillation directe de longs nanotubes de carbone multifeuillets (MWCNT) dans le péritoine de souris entraînait des inflammations et des granulomes et que la réaction à ces corps étrangers était similaire à la réaction induite par de longues fibres d'amiante. L'étude ne disait pas si les CNT pouvaient provoquer des mésothéliomes. Dans une enquête menée au Japon, des MWCNT instillés directement dans le péritoine de souris ont entraîné des mésothéliomes. Cette enquête indique que les CNT, en

particulier les MWCNT rigides, longs et fins, pourraient être cancérigènes. Dans ce domaine, il faut encore attendre la publication d'autres études. Pour évaluer une mise en danger de travailleurs dans le cadre des nanotechnologies, l'une des principales problématiques est de savoir si les NTC doivent être classés comme cancérigènes de façon générale.

Des valeurs limites d'exposition aux nanoparticules peuvent-elles être fixées?

Des valeurs limites peuvent-elles d'ores et déjà être fixées en matière d'exposition à des nanoparticules? A cette fin, il faut connaître les relations dose-effet, si possible sur la base d'études épidémiologiques et expérimentales. Les études réalisées jusqu'à présent ne permettent pas de définir de relations dose-effet claires pour les nanoparticules. Il s'agit également de déterminer des critères applicables tels que concentration massique, nombre de particules, surface particulaire, propriétés physicochimiques superficielles ou formation d'espèces réactives oxygénées. A l'échelle internationale, aucune valeur limite n'a encore été publiée pour les nano-objets. Aux Etats-Unis, le National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) a proposé une valeur indicative de 0,1 mg/m³ (fraction a) pour les nanoparticules de dioxyde de titane. En Grande-Bretagne, le British Standards Institution (BSI) recommande une valeur indicative de 0,01 fibres par millilitre pour les nanotubes et les nanofibres de carbone. Sur la base des évaluations du NIOSH et du BSI et de la situation des données actuelle, ces deux valeurs ont été formulées comme valeurs indicatives dans la liste des valeurs limites 2011. Pour les nanoparticules de dioxyde de titane, une valeur indicative de 0,1 mg/m³ a peut être utilisée; pour les nanotubes et les nanofibres de carbone (longueur supérieure à 5 µm, diamètre inférieur à 3 µm, rapport longueur-diamètre supérieur à 3:1), il est recommandé de respecter la valeur indicative de 0,01 fibres par millilitre.

Du côté de la prévention technique des maladies professionnelles, l'employeur est tenu de prendre les mesures de protection rendues nécessaires par les caractéristiques des substances côtoyées professionnellement, donc également par l'exposition aux nanoparticules. Sur son site, la Suva a mis en ligne des recommandations pour les mesures de protection à prendre sur la base de l'estimation actuelle de la mise en danger. Pour évaluer des axes majeurs dans l'application des nanoparticules, l'Institut de Santé au Travail de l'Université de Lausanne a élaboré un nano-inventaire, également soutenu par la Suva.

Examens de prévention en médecine du travail

Les examens de prévention en médecine du travail visent à diagnostiquer les maladies professionnelles à leur stade précoce et à évaluer l'aptitude à partir de facteurs de risque individuels, mais également à identifier de nouveaux risques pour la santé de dangers collectifs imputables à des substances. En 2009, dans le cadre de la prévention en médecine du travail, la division médecine du travail de la Suva a développé un programme pour les travailleurs exposés aux nanoparticules ou aux nanotubes. Ce programme comprend une anamnèse ciblée, un examen clinique, des analyses biologiques (hématologie, paramètres rénaux et hépatiques, status urinaire), un contrôle de la fonction pulmonaire et un électrocardiogramme ainsi qu'une radiographie du thorax en alternance. Ces examens concernent les travailleurs de la recherche, des laboratoires, d'études pilote et de la

production. Quant à savoir si les travailleurs exposés aux CNT doivent encore passer des examens après la fin de l'exposition, par analogie avec l'amiante, la réponse dépendra des résultats concernant une éventuelle cancérogénicité des CNT. Le nano-inventaire ainsi que les observations des hygiénistes du travail et des ingénieurs de sécurité de la Suva faites lors de contrôles des entreprises constituent la base d'intégration des entreprises dans la prévention en médecine du travail.

Approfondissement thématique

Andujar P. et al.: Effets respiratoires des nanoparticules manufacturées; Rev Mal Respir 2009; 26: 625-637

Becker H. et al.: The carcinogenic potential of nanomaterials, their release from products and options for regulating them; Int J Hyg Environ Health 2011; 214: 231-238

Buerki-Thurnherr T. et al.: Knocking at the door of the unborn child: engineered nanoparticles at the human placental barrier; Swiss Med Wkly 2012; 142: w13559

Crosera M. et al.: Nanoparticle dermal absorption and toxicity: a review of the literature; Int Arch Occup Environ Health 2009; 82: 1043-1055

Donaldson K., Poland C.A.: Inhaled nanoparticles and lung cancer - what we can learn from conventional particle toxicology; Swiss Med Wkly 2012; 142: w13547

Fadeel B.: Clear and present danger? Engineered nanoparticles and the immune system; Swiss Med Wkly 2012; 142: w13609

Hussain S. et al.: Lung exposure to nanoparticles modulates an asthmatic response in a mouse model; Eur Respir J 2011; 37: 299-308

Maynard A.D.: Nanotechnology: The Next Big Thing, or Much Ado about Nothing?; Ann Occup Hyg 2007; 51: 1-12

Monteiller C. 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: 609-615

Müller M. et al.: Nanotoxikologie; Zbl Arbeitsmed 2008; 58: 238-252

Nasterlack M. et al.: Considerations on occupational medical surveillance in employees handling nanoparticles; Int Arch Occup Environ Health 2008; 81: 721-726

Poland C.A. et al.: Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study; Nature nanotechnology 2008; 3: 423-428

Schulte P.A., Trout D.B.: Nanomaterials and Worker Health: Medical Surveillance, Exposure Registries, and Epidemiologic Research: JOEM 2011; 53: S3-S7

Schulte P. et al.: Sharpening the focus on occupational safety and health in nanotechnology; Scand J Work Environ Health 2008; 34: 471-478

Song Y.: Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma; Eur Respir J 2009; 34: 559-567

Takagi A. et al.: Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube; J Toxicol Sci 2008; 33: 105-116

Yokel R.A., MacPhail R.C.: Engineered nanomaterials: exposures, hazards, and risk prevention; Journal of Occupational Medicine and Toxicology 2011; 6: 7