

La prise en compte des risques

Si les nanotechnologies peuvent être une réponse aux problèmes environnementaux et sanitaires du XXI^e siècle, on en connaît mal les conséquences possibles. Les efforts de recherche sur les risques doivent être proportionnés à ceux réalisés sur le développement de ces technologies. Et dans un contexte d'incertitude, informer et organiser des débats incitera à la sécurité sans nuire à l'innovation.

Sécurité sanitaire, précaution et nanotechnologies

Claude Lambré
Chargé de mission,
Maspras, direction
générale de la Santé

Les nanotechnologies intéressent parce qu'elles représentent un changement radical dans nos perceptions habituelles et leurs produits intriguent parce qu'ils ont des applications surprenantes. Elles sont cependant difficiles à concevoir car elles nécessitent une réflexion complexe, inhabituelle même, qui remet en cause notre manière de penser. Le nanomètre, qui constitue une des dimensions que doit présenter un objet pour appartenir au « nanomonde », a, au regard d'un mètre, le même rapport que celui qui relie ce même mètre à environ trois fois la distance qui sépare la Terre de la Lune. En plus de cette question de taille, le passage à l'échelle nanoscopique implique l'entrée dans un domaine où la matière ne répond plus aux lois de la physique classique auxquelles nous sommes habitués et nous perdons alors complètement nos repères. Par exemple, comment facilement appréhender que des nanotubes de carbone sont cent fois plus résistants que l'acier tout en étant six fois plus légers, que des structures à base de nano-objets provoquent une imperméabilité totale aux liquides (effet lotus), qu'ils permettent de confectionner des textiles insalissables, des vitres et des matériaux de recouvrement de bâtiments autonettoyants ou de

maintenir au plafond des masses importantes (effet lézard) sans l'aide d'aucune colle ?

Les produits des nanotechnologies dans la vie quotidienne

Les nanotechnologies sont des enfants de la micro-informatique et leur émergence est aussi liée à l'évolution de paramètres économiques et sociologiques. Ainsi, les arguments justifiant l'application des nanotechnologies à des champs porteurs pour le public comme la défense de l'environnement et la recherche de nouvelles sources d'énergies propres ont initié et soutiennent encore leur développement.

Notre société se distingue par diverses caractéristiques (comportements, modes de vie, usages...) et par un attrait certain pour la nouveauté. Dans ce sens, les technologies fascinent car elles nous font entrer dans le monde de l'« extraordinaire » et leurs applications peuvent séduire à juste titre, en raison de propriétés qui, il y a peu de temps, relevaient encore de la seule science-fiction. Elles ont déjà investi notre vie quotidienne en participant à la construction de certaines de produits banalisés comme les téléphones portables, les micro-ordinateurs, des pro-

duits de consommation courante comme des lunettes, des chaussettes, des raquettes de tennis, des cadres de vélos, des ciments autonettoyants ou dépolluants, des emballages alimentaires antibactériens, des sprays, des peintures et vernis, des présentations vitaminées, des produits cosmétiques variés. Dans ce contexte, l'application des nanotechnologies à des éléments de confort, destinés à faciliter la vie quotidienne (vitrages et peintures autonettoyants, textiles insalissables, colles ultra-fortes...), est source d'intérêt.

De nombreuses applications se sont donc développées en dehors de toute contrainte réglementaire, en particulier en termes de connaissances de leurs éventuels impacts sanitaires et environnementaux et, du fait de la mondialisation, sont déjà disponibles pour les consommateurs européens.

Que sait-on des risques associés aux produits des nanotechnologies ?

Les questions qui se posent, tant pour la santé humaine que pour l'environnement, sont nombreuses :

- Est-il possible qu'une exposition significative de certaines populations humaines puisse avoir lieu à partir de ces produits et quelles en sont les conséquences sanitaires ?

- Comment (c'est-à-dire sous quelle forme et en quelle quantité) peuvent-ils être libérés dans l'environnement après usage ou usure des matériaux en contenant ?

Les données toxicologiques dont nous disposons sont incomplètes et largement insuffisantes, mais certaines peuvent être inquiétantes ; elles nous sont fournies par des études expérimentales réalisées aussi bien *in vitro* que sur l'animal.

- Les nanoparticules peuvent traverser les barrières biologiques séparant l'air des poumons et le sang des artères, le sang et le cerveau, le sang de la mère et celui du fœtus. Du fait de leur très petite taille, elles peuvent réagir avec les membranes cellulaires, provoquer une activation cellulaire ou pénétrer dans les cellules et passer vers le noyau où se trouve le matériel génétique. Ainsi, il faut noter qu'en raison d'un possible effet mutagène lié à leur capacité à produire des radicaux libres et de la présence d'un certain nombre de composants métalliques associés, les nanotubes de carbone ont été classés en catégorie 2B (cancérigène possible) par le Centre international de recherche sur le cancer. De plus, leur injection à des souris peut entraîner le développement de lésions similaires à celles provoquées par des fibres d'amiante avec lesquelles elles partagent certaines caractéristiques morphologiques.

- On connaît mal les mécanismes de leurs modifications ou dégradations lorsqu'elles ont pénétré à l'intérieur d'un milieu (eau, sol, air) ou d'un organisme (homme, animal, végétal), ce qui pose la question d'une éventuelle bioaccumulation. Il faut également prendre en compte l'apparente grande capacité de ces structures à se déplacer dans l'organisme (translocation), ce qui fait qu'elles peuvent atteindre des tissus situés

à distance du lieu initial d'exposition. Enfin, une possible persistance, du fait de leur nature chimique et de l'éventuelle incapacité de l'organisme exposé à s'en débarrasser, peut être à l'origine de désordres sanitaires consécutifs à une exposition, faible à l'origine mais dont la chronicité peut conduire, par accumulation, à une surcharge de l'organisme.

En dehors de leurs possibles effets sur le vivant, les nanotechnologies ont des caractéristiques qui peuvent aussi inquiéter lorsque leur miniaturisation permet de créer des objets capables de pénétrer l'intimité de notre vie privée, y compris, ce qui représente un élément aggravant, éventuellement à notre insu. C'est, par exemple, le cas des systèmes d'identification à distance, « radiofrequency identification devices » (RFID), qui constituent un étiquetage électronique permettant de savoir, à tout moment, où se trouve un objet ou une personne pourvus de cette « nanopuce ».

Certes, la surveillance des produits, des animaux et des hommes par des systèmes RFID existait avant l'apparition des nanotechnologies et elle peut rendre des services notables, certaines applications de monitoring médical pouvant avoir des utilisations indéniablement bénéfiques. C'est le cas des « lab on chips » qui autorisent la surveillance en continu des paramètres biologiques d'une personne malade et donc une intervention plus rapide en cas de besoin. Cependant, dans ce domaine, la crainte d'un usage abusif voire mal intentionné d'un produit non détectable par celui qui le porte est compréhensible.

De même, si le rapprochement de nanoparticules avec un nanoprocésseur et une cellule nerveuse peut laisser espérer de nouveaux progrès thérapeutiques, en particulier dans le domaine des pathologies neurologiques provoquant des troubles de la motricité, d'aucuns imaginent aussi que l'on pourrait, grâce à cette convergence, augmenter de façon inconsidérée les capacités et les performances humaines jusqu'à la production de « surhommes ».

Une vigilance éthique s'impose donc pour éviter des dérives graves qui pourraient porter atteinte aux libertés, aux droits fondamentaux et à la dignité humaine.

Comment prendre en compte le rapport bénéfice/risque ?

Il ne faut pas oublier que les nanotechnologies sont susceptibles d'apporter des réponses adaptées aux questions cruciales du XXI^e siècle : réchauffement climatique, raréfaction des énergies, pollution de l'air, des sols, des eaux, prévention et traitement des cancers et autres maladies graves. De ce fait, elles constituent une possible voie majeure de progrès et de développement pour bon nombre d'activités industrielles. Apparaissent alors tous les ressorts de la compétition économique pour la prédominance sur de futurs marchés prometteurs.

Face à ces perspectives de développement qui, immanquablement, vont conduire à des expositions de la population et de l'environnement et sans même faire référence au principe de précaution, la simple sagesse impose

qu'un regard attentif soit porté sur les possibles conséquences engendrées par ces nouveaux produits.

Les besoins de connaissances sont considérables ; il faut :

- recenser les catégories de nanomatériaux et de nanotechnologies disponibles et en cours de développement,

- développer une métrologie capable de mesurer les niveaux d'exposition ; dans ce sens, des travaux de normalisation sont en cours au Comité Technique Nanotechnologies de l'Afnor qui permettront de clarifier ces aspects,

- définir des essais en toxicologie et écotoxicologie susceptibles de mettre en évidence d'éventuels impacts sanitaires et environnementaux actuellement insoupçonnés et d'identifier les mécanismes d'actions biologiques en cause,

- mettre en place des outils de surveillance épidémiologiques adaptés afin de détecter, au plus tôt, tout retentissement en santé publique,

- développer les connaissances dans les domaines éthiques, socio-économiques et juridiques.

Aujourd'hui, en l'absence d'une démarche réglementaire d'évaluation de risques accompagnant leur mise sur le marché, il est impossible d'avoir une idée précise des éventuelles propriétés nocives des nanomatériaux et nanotechnologies « en général », ainsi que de leurs possibles impacts sanitaires et environnementaux. De plus, chaque situation, chaque produit est un cas d'espèce qu'il faut examiner avec attention.

Gestion de la santé publique et nanotechnologies

Les actions des pouvoirs publics

Comment faire pour que l'évaluation des risques soit parallèle au développement de ces technologies et ne vienne pas trop tard alors que les produits sont déjà sur le marché, disponibles pour le public ? Comment éviter les erreurs du passé ?

Qui doit juger de la véritable utilité sociale ? Comment prévenir un rejet systématique de principe et les affrontements stériles entre clans : partisans et opposants ? Comment mener des études valables comparant les avantages et les inconvénients ? Comment donner à la société civile la possibilité de décider de ses choix en connaissance de cause ?

Face à ces défis, les pouvoirs publics français, comme ceux d'autres pays tels que l'Allemagne (Nano-Initiative – Action Plan 2010. Ministère fédéral de l'Éducation et de la Recherche), ne sont pas restés inactifs :

- En 2004, le ministère chargé de l'Environnement a saisi le Comité de la prévention et de la précaution de cette question.

- En 2005, le ministère chargé de la Santé a saisi l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) sur la question de la sécurité des médicaments, des dispositifs médicaux et des cosmétiques contenant des nanomatériaux.

- Ce même ministère a saisi en 2006 l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) sur la question de la sécurité des aliments et de l'eau de boisson.

- Les trois ministères chargés de la Santé, du Travail et de l'Environnement ont saisi conjointement l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset), en 2005, 2006 et 2007, afin qu'elle réalise un état des connaissances sur la protection des travailleurs et celle de la population générale. L'avis en réponse à la saisine de 2006 sur la protection des travailleurs vient d'être rendu public (Afsset 2008).

La protection de l'environnement, des usagers, des consommateurs, des travailleurs relève des attributions de différents ministères et les actions dans ce domaine nécessitent d'être harmonisées. Pour ce faire, un groupe interservices a été officiellement mis en place à l'occasion d'un séminaire interministériel organisé par la Direction générale de la santé en octobre 2006 (<http://www.sante.gouv.fr>, dossier nanomatériaux et nanotechnologies).

Les travaux de ce groupe, qui rassemble, entre autres, des représentants des services des ministères chargés de la Santé, de l'Environnement, de la Recherche, de l'Agriculture, de l'Industrie, ont débouché sur plusieurs actions :

- Participation et suivi des activités menées par l'OCDE sur :

- ◆ l'identification des applications et des activités de recherche et développement,

- ◆ les méthodologies applicables (disponibles et à développer en fonction des spécificités) pour évaluer les expositions, les dangers et les risques des nanotechnologies,

- ◆ la description d'une méthodologie permettant, à terme, d'évaluer correctement les risques sanitaires et environnementaux de nanomatériaux, puis la mise en place d'un programme international pour la pratiquer sur des échantillons représentatifs des grandes familles de nanomatériaux.

- La réglementation du travail relative à la protection contre le risque chimique permet déjà des mesures de prévention du risque chimique qui sont opposables aux entreprises qui produisent ou utilisent des nanomatériaux. En outre, la France continue d'œuvrer activement pour que le nouveau règlement européen sur les substances chimiques Reach prenne en compte la dimension nanométrique des produits mis sur le marché.

- Au sein du Haut Conseil de la santé publique, le ministère chargé de la Santé a créé un groupe de travail multidisciplinaire constitué par un ensemble d'experts dont les compétences couvrent les différents domaines et disciplines appropriés : sciences biologiques, humaines et sociales incluant les aspects sociologiques, économiques, juridiques et éthiques. Le but de cette structure est d'aider le ministère chargé de la Santé et les divers autres ministères concernés par ce sujet à définir leur politique vis-à-vis des nanomatériaux et nanotechnologies.

- La prise en compte de l'expression publique est un élément important dans la réflexion menée par les pouvoirs publics. L'État n'a pas le monopole de l'analyse, non plus que celui de l'action. Celles-ci reviennent aussi aux scientifiques, industriels, professionnels, associations et syndicats, aux médias, aux citoyens. Une dynamique s'est créée en ce sens. Les initiatives prises par des institutions telles que l'Office parlementaire des choix scientifiques et techniques, l'Académie des sciences, l'Académie de médecine, l'Académie des technologies, le Conseil économique et social et les rapports qui en sont issus témoignent de cette volonté de nourrir le débat public. Au printemps 2007, le Premier ministre avait confié au ministre chargé de la Recherche et au ministre chargé de l'Industrie le soin de mener un grand débat public sur le sujet. Le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé a rendu un avis qui insistait sur cette nécessité de débat public. Enfin, les rapports publiés par l'Afsset et le CPP recommandaient de poursuivre les échanges entre les scientifiques et la société civile. Diverses initiatives dans ce sens ont été prises, par exemple par le Conseil régional d'Île-de-France et le Comité d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé du CNRS.

La Direction générale de la santé a décidé de soutenir la création et le fonctionnement d'un forum public permanent au Conservatoire national des arts et métiers. Celui-ci a pour but de faire échanger, périodiquement et librement, toutes les parties prenantes, sur un thème précis et différent à chaque session. L'objectif est de formaliser et de faire émerger toutes les questions, de permettre que soient exprimées toutes les interrogations, même celles considérées comme émotionnelles voire inconscientes.

Les autres initiatives

À côté de ces actions menées par les administrations centrales des services publics, diverses organisations s'intéressent aussi à cette question et ont développé des structures de veille scientifique. Ainsi l'Observatoire des micro et nanotechnologies (OMNT), mis place à l'initiative du CEA et du CNRS, a pour but d'identifier d'éventuels signaux révélateurs d'un impact sanitaire ou environnemental.

Des efforts particuliers doivent donc porter sur l'éducation et l'information du public, car des habitudes et des gestes simples peuvent avoir des conséquences significatives sur la limitation des risques. De plus, il est primordial dans cette optique de bien distinguer ce qui relève de la réalité du développement scientifique et technique et ce qui reste du domaine de l'extrapolation voire de l'illusion.

Les suites du Grenelle de l'environnement

Un projet de loi est en préparation pour être intégré au *Code de l'environnement* et sera bientôt soumis au Conseil d'État. Le texte devrait aborder les points suivants :

- Les personnes qui fabriquent, importent ou mettent sur le marché des substances à l'état nanoparticulaire doivent déclarer à l'autorité administrative, l'identité, les quantités et les usages de ces substances. Il en est de même pour les personnes qui fabriquent des préparations, des produits ou, plus généralement, des biens meublés, en y incorporant des substances à l'état nanoparticulaire.

- Ces informations sont mises à disposition du public.

- Ces personnes sont tenues de transmettre à l'autorité administrative, à sa demande, toutes les informations disponibles relatives aux dangers de ces substances ainsi que les expositions auxquelles elles sont susceptibles de conduire.

- Les informations obtenues sont mises à la disposition des autorités de contrôle.

Conclusion

Du fait de leurs multiples applications possibles, les produits issus des nanotechnologies ont la capacité de devenir des éléments très présents de notre environnement quotidien. Leurs intérêts sont nombreux et leur considérable développement prévisible. Cependant, ces produits présentent des caractéristiques tellement nouvelles que la simple prudence oblige les pouvoirs publics à développer une approche adaptée tenant compte des éventuels dangers que nos méthodes actuelles ne sont pas nécessairement capables d'identifier.

Le développement de ces technologies doit donc intégrer la prise en compte de la sécurité sanitaire et environnementale. Dans le domaine des nanotechnologies, comme souvent, le principe de précaution doit constituer un élément moteur pour la recherche en identifiant les besoins de connaissances et donc les axes de recherche à développer en priorité. Le principe de précaution permet ainsi de déterminer l'importance (en terme de risque) de ce que l'on ne sait pas, afin de définir ce qu'il est important (en terme de priorité) de savoir.

Il convient donc de développer les connaissances (observations, données permettant de surveiller les milieux de vie et les populations) dans divers domaines dont les apports sont complémentaires : métrologie, épidémiologie, toxicologie, écotoxicologie, afin de pouvoir identifier le plus rapidement et correctement possible les questions qui se posent et développer alors l'expertise nécessaire pour y répondre.

Politiques de développement industriel et de santé publique doivent s'harmoniser dans le respect du bien-être et de la sécurité des consommateurs. Les risques doivent être pris en compte au plus tôt dans les programmes de recherche et développement, et constituer un critère de décision dans les choix qui sont faits afin que les pouvoirs publics ne soient plus confrontés à des situations où ils doivent prendre des décisions de gestion de la santé publique en l'absence des connaissances qui seraient nécessaires. ❖

Les problèmes posés par l'évaluation des risques des nanoparticules sur la santé

L'augmentation rapide de l'utilisation des nanoparticules et nanotubes dans l'industrie, pour la fabrication de produits très variés, pose de façon aiguë la question de l'exposition humaine et environnementale à ces nouveaux matériaux. L'acceptation par le public de ces développements technologiques, dont on dit qu'ils constituent une révolution industrielle, passe par une évaluation coût/bénéfice et une bonne connaissance des dangers potentiels qui leur sont associés. Des procédures réglementaires d'évaluation des dangers et des risques sont donc urgentes à mettre en place pour protéger la santé humaine et l'environnement. Dans une première approche, il avait été considéré par les autorités réglementaires que l'évaluation classique des risques des produits chimiques pouvait être appliquée aux nanoparticules. Cependant un nombre croissant de revues et articles de recherche publiés depuis 2005 ont conduit à une remise en question de cette approche.

Pourquoi s'inquiète-t-on de la toxicité des nanoparticules ?

Comme les articles précédents de ce numéro d'*adsp* le montrent, il s'agit de particules dont au moins une dimension est comprise entre 1 et 100 nanomètres, ce qui inclut également le diamètre des nanotubes dont la longueur peut être de plusieurs micromètres. Les nanoparticules se rapprochent donc, par leurs dimensions, des particules atmosphériques ultrafines, comme les nanotubes se rapprochent de celles de l'amiante même si la composition chimique de ces produits manufacturés peut être très différente.

La question de l'impact sanitaire des particules atmosphériques fines et ultrafines ou PUF (PM 0,1 ou de diamètre aérodynamique < 100 nm), qui se retrouvent dans l'atmosphère à partir des processus de combustion ou qui peuvent se former secondairement au cours de réactions de nucléation, s'est posée avec acuité au cours des dix dernières années et est à l'origine des interrogations sur les nanoparticules. Elle est en partie liée aux données acquises sur les particules Diesel, mais aussi aux études expérimentales comparant les effets biologiques et la toxicologie de diverses particules manufacturées fines et ultrafines, en particulier des nanoparticules de carbone, de silice, de dioxyde de titane (TiO₂), d'oxyde de zinc (ZnO)... Les résultats d'études épidémiologiques récentes, qui mettent en relation les quantités de PUF dans l'atmosphère et l'augmentation de la morbidité et de la mortalité cardio-respiratoires [49], montrent que cette préoccupation est justifiée.

En ce qui concerne les nanoparticules et les nanotubes, les seules données actuelles sont des données

toxicologiques, encore fragmentaires, souvent réalisées sur des cultures cellulaires, et quelques études toxicologiques chez l'animal. La plupart de ces études font état de résultats assez surprenants. En effet, si on compare, à concentration égale, des particules de même composition chimique mais de taille micrométrique ou nanométrique, les réponses biologiques sont généralement très différentes et les nanoparticules peuvent développer une toxicité qui n'apparaît pas pour les microparticules. Cette toxicité semble liée à l'augmentation de la surface spécifique, donc du nombre d'atomes en surface des particules insolubles, ce qui favorise les interactions avec les molécules biologiques. L'augmentation de la réactivité de surface est donc un des critères à prendre en compte pour l'évaluation du danger des nanoparticules. Par ailleurs, pour une même masse, plus la taille des particules diminue, plus leur nombre augmente, de sorte que la question de la quantification de l'exposition, en masse, en nombre, voire en surface de particules, est fortement posée. D'autres facteurs importants à prendre en compte concernent la solubilité et la capacité à former des agglomérats.

Enfin, de nombreuses études épidémiologiques et toxicologiques ces dernières années ont montré que les particules atmosphériques fines et ultrafines, après inhalation, peuvent avoir des effets systémiques sur des organes tels que le cœur, qui ne sont pas des cibles directes. Il est donc important de comprendre les mécanismes mis en jeu et si ces particules sont capables ou non de franchir les barrières biologiques, en particulier la barrière respiratoire, pour être ensuite distribuées dans l'organisme. Ces questionnements soulevés à propos des effets sanitaires des particules atmosphériques se sont retrouvés dans les débats concernant la toxicité des nanoparticules et pour la mise en place des stratégies d'évaluation des risques associés.

Quelles sont les voies potentielles d'exposition aux nanoparticules et comment peut-on caractériser l'exposition ?

La peau, l'appareil digestif et l'appareil respiratoire sont les voies potentielles d'entrée des nanoparticules manufacturées ; cependant, les études publiées concernent pour l'essentiel la voie respiratoire, en particulier pour l'évaluation du risque d'exposition des travailleurs dans les usines de fabrication. Comme nous l'avons évoqué ci-dessus, les nanoparticules posent un problème particulier d'ordre métrologique. Oberdorster [45] est un des premiers toxicologues à avoir mis en avant cet aspect très important de la métrologie particulaire : la masse n'est pas un bon critère d'évaluation pour les particules

Francelyne Marano
Professeur, Université
Paris-Diderot Paris 7

*Les références
entre crochets renvoient
à la bibliographie p. 77.*

ultrafines. Leur nombre et leur réactivité de surface peuvent leur conférer des propriétés spécifiques à masse et composition chimique identique si on les compare à des particules plus grosses. En effet, même si les nanoparticules sont agglutinées, leur caractéristique nanostructurée leur confère des propriétés toxicologiques particulières. Les méthodes conventionnelles de mesure de l'exposition relient la masse à la composition chimique des particules, mesures qui ne paraissent donc pas adaptées aux nanoparticules. La mesure du nombre de particules par volume est plus pertinente mais encore insuffisante ; les données les meilleures sont celles qui associent la distribution en taille, la surface, la masse et le nombre pour un volume donné. Les appareils actuels sont chers et la mesure de la distribution en taille depuis les nanomètres jusqu'aux micromètres encore assez difficile [56], mais il est essentiel d'avoir une évaluation fiable de l'exposition par la voie respiratoire pour apprécier le risque.

L'exposition par la peau a également été étudiée, car l'industrie cosmétique utilise les nanoparticules dans de nombreux produits dont des crèmes solaires qui contiennent des nanoparticules de TiO_2 et de ZnO . Un rapport européen récent limite le risque de franchissement de la barrière cutanée aux peaux lésées [47]. Cependant, le passage par les follicules pileux reste possible et a été montré dans certaines conditions expérimentales. Il serait dépendant de la taille des nanoparticules et demande à être étudié.

La quantification de l'exposition par la voie alimentaire est très incertaine en l'absence de données précises sur les nanoparticules dans l'alimentation. Cependant, il est bien connu que des particules peuvent franchir la barrière intestinale et se retrouver ainsi dans l'organisme.

Il apparaît donc, avec ce bref résumé des expositions potentielles, que, si la voie respiratoire est la plus probable, les autres voies ne doivent pas être éliminées, en particulier la voie digestive, encore trop peu étudiée et que, pour une bonne évaluation de risque, il serait souhaitable d'avoir une appréciation de la part respective des différentes voies de contamination.

Les nanoparticules peuvent se déposer et persister dans l'appareil respiratoire

La taille des particules détermine leur site de déposition dans l'appareil respiratoire et on peut ainsi mettre en évidence trois régions de dépôt : les régions naso-pharyngée et trachéo-bronchiale où le mécanisme de clairance est mucociliaire et l'élimination des particules rapide (en 24 heures environ), la région alvéolaire où la clairance macrophagique est plus lente, la demi-vie des particules pouvant atteindre des mois. Il est admis que les grosses particules ($d > 5\mu m$) s'arrêtent dans la région naso-pharyngée, les particules de 1 à $5\mu m$ dans la région trachéo-bronchiale, alors que les particules fines, inférieures à $1\mu m$, peuvent atteindre les régions bronchiolaire et alvéolaire et y persister.

Cependant, les nanoparticules se comportent de façon particulière dans la mesure où leur dépôt se fait à la

fois essentiellement dans les régions naso-pharyngée et alvéolaire. De plus, dans le poumon profond, leur élimination par le processus de clairance alvéolaire est perturbée. En effet, elles sont plus difficilement phagocytées que les particules fines par les macrophages alvéolaires, ce qui conduit à une persistance accrue et une interaction avec les cellules épithéliales. Un aspect important à prendre en compte est que les nanoparticules, en fonction de leur réactivité de surface, peuvent interagir avec des protéines biologiques qui les recouvrent et peuvent faciliter ensuite leur reconnaissance et leur phagocytose par les cellules épithéliales bronchiques et alvéolaires, et ainsi augmenter leur accumulation dans le poumon ainsi que leur translocation.

Le cas des nanotubes est particulier. Ils sont appelés à être utilisés dans de nombreuses applications industrielles et leur structure ainsi que leur composition chimique sont très variables. Leur similitude de forme avec les fibres d'amiantose pose la question de leur persistance dans les poumons, même si on connaît actuellement peu de chose sur leur dépôt et leur capacité d'accumulation. La majorité des informations publiées portent sur l'amiantose et les fibres de substitution de l'amiantose. Si celles-ci sont suffisamment fines, même si elles sont très longues, elles peuvent atteindre le poumon profond et s'y déposer. Leur clairance par les macrophages alvéolaires est alors difficile car ceux-ci peuvent être dans l'incapacité de les phagocyter à cause de leur taille. Si elles sont peu ou pas solubles, elles vont s'accumuler et être à l'origine de pathologies. Ce schéma n'est pas actuellement démontré pour les nanotubes, mais leur diamètre inférieur à 100 nm et leur longueur pouvant aller jusqu'à quelques dizaines de μm rendent possible un tel scénario [11].

Les nanoparticules peuvent franchir les barrières biologiques

La question de la translocation des nanoparticules à travers les barrières biologiques chez l'homme a été posée par des études réalisées avec des nanoparticules de carbone de 20 nm marquées au Technicium 99. L'une d'entre elles montre une translocation rapide vers le sang et une accumulation significative dans le foie [42], alors qu'une autre conteste ces résultats [5]. Cependant, si on considère aussi les études réalisées chez l'animal [15], il paraît très vraisemblable que les nanoparticules peuvent passer la barrière épithéliale vers l'interstitium pulmonaire. Elles seraient aussi capables de franchir la paroi des vaisseaux et de se retrouver dans le flux sanguin, distribuées ensuite au niveau de l'organisme. On évalue actuellement la translocation à 1 % de la quantité totale de nanoparticules inhalées. Leur accumulation dans des organes cibles a été étudiée à l'aide de nanoparticules modèles (ex : billes de polystyrène marquées). Le foie est le site majeur d'accumulation, mais une accumulation mineure dans le cœur et dans le rein a également été retrouvée. Par ailleurs, le passage des barrières hémato-encéphalique et placentaire est suspecté, mais encore insuffisamment démontré.

Une autre voie d'entrée potentielle est la voie olfactive. Des expériences anciennes chez le singe ont montré que des nanoparticules d'or colloïdal instillées dans les fosses nasales pouvaient être transportées vers le bulbe olfactif. La question d'un tel transfert se pose donc pour les nanoparticules manufacturées. Des observations troublantes d'inflammation chronique du cerveau et de processus accélérés de maladies neuro-dégénératives chez des chiens à Mexico ont été associées à la forte pollution particulaire de la ville [7].

Les nanoparticules peuvent être à l'origine d'un stress oxydant associé à une réponse inflammatoire

La production d'ERO (espèces réactives de l'oxygène) est, en général, considérée comme un des mécanismes essentiels de toxicité des particules atmosphériques fines et ultrafines ainsi que des nanoparticules. De nombreuses études *in vitro* ont clairement mis en évidence que des particules ultrafines d'oxyde de titane ou de carbone produisaient davantage de radicaux libres que les mêmes particules plus grosses et provoquaient un stress oxydant plus important. Ces réactions seraient associées à une plus grande réactivité de surface en interaction avec les fluides biologiques et les cellules [12].

La réponse inflammatoire qui résulte de ces interactions et du stress oxydant est une manifestation particulièrement claire et bien documentée. Par exemple, le résultat d'un processus inflammatoire est observé dans des lavages broncho-alvéolaires (LBA) réalisés sur des volontaires après exposition à des échappements Diesel dilués [51]. L'infiltrat inflammatoire contient des neutrophiles (PNN), cellules jouant un grand rôle dans les bronchites chroniques mais également dans l'asthme et les rhinites allergiques. Les réponses obtenues dans les expositions humaines sont également observées dans les études chez l'animal et ont été bien analysées *in vitro*, sur cultures cellulaires [30]. Il n'existe pas à l'heure actuelle de données expérimentales sur des expositions humaines contrôlées à des nanoparticules, cependant la similitude des réponses observées chez l'animal laisse supposer des mécanismes de toxicité voisins, tout au moins pour les nanoparticules qui, comme les particules atmosphériques, sont capables de produire un stress oxydant.

Des études récentes montrent que certains nanotubes de carbone sont responsables chez la souris de lésions semblables à celles de l'amiante

Deux publications récentes sont à l'origine d'une forte interrogation sur les risques associés à l'exposition à des nanotubes de carbone. La première, parue dans *Nature Nanotechnology* [48], montre que des nanotubes injectés dans l'abdomen de souris peuvent induire une inflammation et la formation de granulomes semblables à ceux induits par des fibres d'amiante. Cela ne survient que quand les nanotubes ont certaines caractéristiques de forme, droite et non courbe, et de longueur, long et non court. Une autre étude de cancérogénèse [52], par

injection intrapéritonéale chez une lignée de souris choisie pour sa susceptibilité à développer des tumeurs, montre que les nanotubes de carbone induisent l'apparition de mésothéliomes dans des proportions supérieures à l'amiante à des doses équivalentes.

Ces deux études, en particulier la seconde, ont utilisé des doses élevées et le mode d'exposition ne correspond pas aux voies normales. Cependant, elles posent clairement la question de la toxicité de ces produits et de leur persistance dans l'organisme qui, sur de longues périodes, seraient susceptibles d'être à l'origine de cancers.

Quelles stratégies pour l'évaluation des risques associés aux nanomatériaux ?

Divers groupes de travail nationaux, européens (SCHENNIR), internationaux (OCDE), travaillent actuellement sur des stratégies d'évaluation des nanoparticules et nanotubes, en particulier dans le cadre de l'application du règlement Reach. Des groupes d'experts ont également publié au cours des dernières années des revues et des propositions de stratégies d'évaluation des risques de ces nanomatériaux en tenant compte des problèmes soulevés plus haut (par exemple, le rapport du groupe de travail de l'International Life Sciences Institute Research Foundation [44]). Aucune stratégie n'est actuellement définitivement acceptée, mais toutes ont des remarques et propositions communes. Elles soulignent la nécessité d'une caractérisation physicochimique très soignée des nanoparticules et nanotubes utilisés pour les évaluations toxicologiques, l'importance de matériaux de référence (benchmarks) permettant des comparaisons, la nécessité de déterminer le devenir des nanomatériaux dans les conditions réelles d'administration pour prendre en compte les modifications dans les milieux biologiques (agglutination, « coating »...). La question de la dose administrée doit être soigneusement traitée : masse, surface, nombre de particules. Les méthodes *in vivo* et *in vitro* utilisées en toxicologie des produits chimiques doivent être adaptées à ces matériaux. Les méthodes *in vitro* permettent d'obtenir rapidement des données pour des comparaisons et d'aborder des mécanismes d'action, mais elles nécessitent, pour des comparaisons pertinentes, l'utilisation de matériaux de référence communs et de bonnes définitions des modes d'exposition. Les études *in vivo* devraient se faire selon une approche par niveau (Tier). Le premier niveau (Tier 1) permettrait de caractériser les réponses toxiques en fonction de la voie la plus probable d'exposition. Le second niveau (Tier 2) inclurait des modèles animaux de pathologie (asthme, bronchite chronique, maladies cardio-vasculaires), les effets des expositions multiples, des études de translocation et de bio-persistance, les effets sur la reproduction et des études mécanistiques incluant des approches de toxico-génomique et de toxico-protéomique. Il apparaît cependant que, sans une bonne évaluation des expositions en condition réelle et une bonne connaissance du cycle de vie des nanomatériaux, l'évaluation des risques professionnels et environnementaux reste hasardeuse. ❖

L'impact des nanotechnologies sur la santé humaine : veille et/ou surveillance ?

Marcel Goldberg

Professeur d'épidémiologie et de santé publique, Inserm Unité 687 et Département santé travail de l'Institut national de veille sanitaire

Peut-être pour la première fois, un phénomène potentiellement à risque pour la santé humaine fait l'objet d'une prise en compte systématique et organisée de la part des pouvoirs publics chargés de la protection de la santé des populations, avant même que la moindre donnée scientifique montrant un effet sur la santé soit disponible. À l'échelle nationale et internationale, on ne compte plus les groupes de travail scientifiques, les rapports d'institutions académiques, les programmes de financement de recherche, les initiatives « citoyennes », etc., qui traitent des dangers potentiels des nanotechnologies. Ce numéro d'*adsp* en témoigne bien...

Une situation inédite

On a certes de bonnes raisons de considérer que l'exposition à des substances à l'état nanométrique peut être à l'origine de problèmes de santé, éventuellement graves, au vu des caractéristiques physico-chimiques des nanoparticules qui font apparaître des analogies avec des mécanismes toxicologiques connus. D'autre part, les effets pathogènes dus à l'inhalation de particules nanométriques non intentionnellement produites (les « particules ultrafines » de taille nanométrique associées à la pollution de l'air) commencent à être connus, et on dispose de données expérimentales et épidémiologiques qui renforcent la plausibilité d'effets sur la santé de l'exposition aux nanomatériaux. De plus, les problèmes potentiels de santé humaine pourraient être très fréquents, au regard de la diffusion massive des nanotechnologies dans un avenir proche. Mais on est de fait aujourd'hui dans la situation inédite de l'anticipation d'un problème « potentiellement émergent », en amont de la première alerte, du premier signal qui permettrait d'observer un effet négatif sur la santé humaine de l'exposition à des nanoparticules, que celle-ci provienne de l'environnement professionnel ou général, de l'alimentation, de produits de santé ou de cosmétiques...

À ce stade des connaissances scientifiques, la réponse « classique » en termes d'action de santé publique est le développement de la recherche, afin de voir si les hypothèses de dangerosité sont vérifiées : recherche fondamentale et expérimentale, recherche épidémiologique. Et de fait, des programmes de soutien à la recherche concernant les effets pathogènes possibles des nanoparticules ont été mis en place à l'échelle nationale, européenne et plus largement internationale.

Doit-on en conclure que les méthodes et dispositifs classiques de veille et de surveillance sanitaires ne sont pas actuellement concernés par le problème des

nanotechnologies ? La veille consiste en l'identification et la caractérisation le plus précocement possible de tout phénomène émergent, qu'il soit de nature biologique, physique ou chimique, ayant potentiellement des effets négatifs sur la santé humaine. La surveillance est le suivi et l'analyse épidémiologique systématiques et permanents d'un problème de santé et de ses déterminants à l'échelle d'une population, afin de les contrôler par des interventions au niveau individuel ou collectif, et d'identifier des phénomènes inconnus en termes d'effets ou de déterminants.

Le principe de précaution appuyé sur le bon sens scientifique et de santé publique indique qu'à l'évidence le développement des nanotechnologies doit impérativement faire l'objet de programmes de veille et de surveillance sanitaires, tant la plausibilité scientifique d'effets pathogènes est claire, et leur gravité potentielle importante.

Veiller

La première étape de la veille sanitaire consiste à identifier un phénomène émergent grâce à un « signal » indiquant un problème de santé potentiellement induit par l'exposition à des nanoparticules. Les méthodes habituelles de veille sanitaire s'appliquent parfaitement au cas des nanotechnologies. Elles visent à identifier un signal grâce à des sources d'information classiquement utilisées pour la veille scientifique (littérature scientifique, congrès spécialisés, sites Internet des instituts de santé publique français et étrangers, analyse des études en cours, etc.) ou la vigilance sanitaire (réseaux de surveillance épidémiologique et de contrôle des maladies transmissibles, de pharmacovigilance et de toxicovigilance, réseaux de médecins du travail, signalements informels de différents correspondants des organismes de surveillance de la santé). Cette veille est déjà largement mise en œuvre en France : différents groupes de travail exercent une veille scientifique spécifiquement orientée vers les nanotechnologies ; le réseau des agences de santé, au premier rang desquelles se situe l'InVS, et leurs dispositifs de remontée de données et de signaux considérés comme anormaux est en place et de plus en plus sensibilisé à la problématique des nanoparticules. Il reste bien entendu, comme pour tout problème de santé publique, à maintenir une vigilance permanente.

Surveiller

Dans l'état actuel des connaissances, la question qui se pose est celle de l'existence éventuelle de risques pour la santé liée à l'exposition à des substances à

Remerciements

Ce texte reprend très largement un document rédigé en collaboration avec Denis Bard et William Dab dans le cadre de l'Observatoire de veille scientifique sur les risques sanitaires, environnementaux et sociaux liés aux nanomatériaux et nanotechnologies du Haut Conseil de la santé publique.

l'état nanométrique. L'approche épidémiologique de ce type de questions relève de la recherche étiologique, mais appelle aussi, pour les raisons évoquées plus haut, une attitude systématique de surveillance. D'une façon générale, mettre en œuvre des études épidémiologiques implique que l'on soit capable de caractériser et d'évaluer de la façon la plus précise possible l'exposition, que l'on sache quel(s) effet(s) sur la santé sont suspectés, et qu'en fonction de ces éléments on définisse un modèle d'étude. Dans le cas des nanosubstances, ces questions sont particulièrement difficiles.

Quelles expositions ?

Sources d'exposition

Les nanomatériaux et les nanosubstances sont produits, puis utilisés. Sont donc susceptibles d'être exposés les travailleurs qui produisent ces matériaux et ceux qui les utilisent ou les transforment, ainsi que les utilisateurs des produits les contenant. Toutes les voies d'exposition sont potentiellement concernées. Il faudrait donc idéalement avoir une connaissance qualitative et quantitative précise des filières allant de la production à l'utilisateur final, incluant l'identification des entreprises, la nature des opérations et des tâches, le nombre de personnes exposées, le type des nanomatériaux, la quantité produite et/ou utilisée, le conditionnement, etc.

Nature de l'exposition

Il est raisonnable de considérer que les effets potentiels des nanomatériaux et nanosubstances diffèrent selon leurs caractéristiques chimiques et morphologiques. Il faudrait donc connaître les éventuelles transformations physico-chimiques subies dans l'environnement et dans l'organisme humain ainsi que leurs cinétiques.

Évaluation des expositions

Il est également raisonnable de considérer que l'ampleur des risques est associée à la dose de nanomatériaux absorbée. Il faudrait donc être capable de quantifier les niveaux d'exposition de différentes façons : selon la nature des substances ; selon l'intensité ; selon la durée ; selon la voie d'absorption. De plus, on ignore si les effets potentiels seraient à court, moyen ou long terme : il faudrait donc idéalement pouvoir quantifier les expositions sur de longues périodes pour disposer de niveaux cumulés sur de longues périodes. De façon optimale, les données d'exposition devraient être recueillies à l'échelle individuelle pour les sujets entrant dans des études épidémiologiques ; on peut aussi envisager de construire des matrices emplois-expositions ou « usages-expositions ». Tout cela suppose que l'on dispose de capacités métrologiques performantes ou d'indicateurs indirects fiables.

La conservation de prélèvements d'atmosphère de travail doit être envisagée afin de permettre un éventuel affinement des évaluations d'intensité d'exposition

au fur et à mesure de l'amélioration des techniques métrologiques.

Quel(s) effet(s) sur la santé ?

Dans l'état actuel des connaissances, les effets potentiels des substances de taille nanométrique sur la santé seraient plus vraisemblablement associés à des expositions par voie inhalée. Compte tenu des phénomènes de translocation et de l'inefficacité des barrières biologiques à l'échelle nanométrique, tous les organes et toutes les pathologies chroniques sont potentiellement concernés.

Quels modèles d'étude épidémiologique ?

Dans l'état actuel des connaissances, les modèles étiologiques habituels (cas témoins, cohorte) posent des problèmes non résolus, car :

- on ne connaît pas avec suffisamment de plausibilité les pathologies à étudier,
- on ne connaît pas bien les populations exposées,
- on ne sait pas bien quantifier les expositions.

Il est donc très difficile de définir des hypothèses à tester. Dans la mesure où les effets attendus sont très divers et peut-être surtout infra-cliniques, l'approche cas-témoins ne semble pas envisageable. Il ne paraît pas possible non plus d'identifier de façon fiable des utilisateurs « finaux » de nanomatériaux. Il semble donc qu'au stade actuel, dans l'attente de données mieux établies dans les domaines cités (exposition, effets attendus), seule une attitude de surveillance systématique semble envisageable à l'heure actuelle. Celle-ci devrait concerner les travailleurs et les consommateurs. Comme cela est souvent le cas, seules les populations de travailleurs exposés à des nanoparticules dans le cadre de leur activité professionnelle peuvent être repérées et faire l'objet d'une évaluation des expositions et d'investigations médicales dans des conditions *a priori* réalistes : les travailleurs sont les meilleures « sentinelles de l'environnement ».

Un travail de réflexion au Département santé travail de l'Institut de veille sanitaire est actuellement en cours dans le cadre du groupe de travail Nanoparticules de l'Institut de recherche en santé publique pour définir les modalités d'une telle surveillance épidémiologique. Il s'agit notamment d'étudier la possibilité d'inclure un sous-groupe de travailleurs et de chercheurs exposés aux nanomatériaux dans (ou parallèlement à) la cohorte de travailleurs Coset en cours de mise en place par ce département, incluant éventuellement un suivi dans des centres d'exams de santé de la Sécurité sociale. Il serait également souhaitable de recenser les travaux du même type entrepris ou projetés dans d'autres pays, et le cas échéant d'envisager des études multicentriques.

Face à ces enjeux, il est aussi souhaitable de mettre à l'étude un module d'exposition qui pourrait être intégré au dossier médical personnel, ce qui permettrait de tester rapidement des hypothèses portant sur des pathologies définies dès leur apparition.

Un enjeu majeur et un modèle

Devant l'importance de la menace pour la santé des populations que représente l'essor des nanotechnologies, il est essentiel d'organiser une veille et une surveillance sanitaires ciblées. Certes, la menace est encore largement potentielle, mais aujourd'hui, il semble impensable de ne pas tout faire pour anticiper les conséquences éventuelles d'une évolution technologique majeure. Beaucoup de réflexions sont en cours à l'échelle nationale et internationale, mettant en jeu des ressources et des organismes importants, dans

des disciplines scientifiques nombreuses pour définir et mettre en œuvre une attitude de veille et de surveillance organisée. Toxicologues et épidémiologistes sont amenés à travailler de manière bien plus étroite sur ce sujet que par le passé, les premiers aidant par exemple les seconds à mieux cibler la surveillance en identifiant des effets potentiels. À cet égard aussi, les nanotechnologies constituent un modèle dont on aurait bien aimé disposer dans le passé pour éviter nombre des catastrophes sanitaires que nous avons connues. ❖

Réflexions sur la gestion des risques et de la « nano-normalisation »

Jean-Claude André
Conseiller scientifique,
ST2I, CNRS

« **L**es nanomatériaux représentent aujourd'hui un enjeu économique et sociétal majeur, du fait des possibilités d'innovations de rupture qu'ils représentent dans de très nombreux domaines de notre vie quotidienne comme la santé, l'énergie, l'environnement, l'information, ou encore les transports, le tout dans le respect des principes du développement durable » [25].

À l'image des nouvelles technologies de l'information et de la communication, les nanotechnologies sont transversales, susceptibles d'atteindre la plupart des activités économiques et industrielles, contagieuses car irriguant les technologies voisines [2]. Les potentialités de l'utilisation de l'infiniment petit bouleversent naturellement les relations entre la technique, l'économie et la société : performance économique, emplois, qualité de vie, et... risques pour l'environnement, dont celui du travail. L'enjeu économique est de taille (marché mondial possible de plus de 300 milliards d'euros en 2010, doublement tous les trois ans [25]) et l'effort de recherche, tant national qu'europpéen, n'est sans doute pas encore à la hauteur des espérances des entreprises, des chercheurs et des États. Et pourtant, environ 3 milliards d'euros de soutien à la recherche alimentent les travaux des scientifiques occidentaux (contre seulement quelques dizaines de millions d'euros par an pour les risques associés).

Des synthèses récentes menées par différents organismes illustrent des potentialités réelles de risques pour l'homme, à l'exemple des nanotubes de carbone, des oxydes de titane, de cerium. Or, dans le même temps, l'Europe a pris l'initiative de la normalisation des nanotechnologies. Il s'agit de fiabiliser le dialogue entre les industriels et les administrations pour concourir à l'essor industriel des nanomatériaux [25].

Dans ce projet normatif, la composante hygiène, sécurité, environnement est une priorité, en particulier

française. Cette préoccupation est naturellement louable, mais la question posée est de savoir si la connaissance scientifique sur les risques liés aux nanomatériaux est actuellement suffisante pour définir des critères consistants, différents de ceux issus des connaissances sur les matériaux massifs, pour progresser d'un point de vue technique tout en préservant les chances d'un développement effectivement durable.

Une réflexion est à engager sur la normalisation dans l'incertain. Comment alors sciences, technologie et société géreront-elles leurs relations en vue du progrès ? Comment, dans un monde en profonde mutation et soumis à l'immédiateté de tout proposer, des actions peuvent-elles permettre le rapprochement des valeurs (entreprise et société) ? Comment concilier confiance sur le long terme et progrès technologique ?

La nécessité d'un vrai débat

Il est alors possible de revenir aux notions d'éthique de la responsabilité de H. Jonas [23], pour lequel les savoirs convoqués ont une double origine, objectivement une connaissance des causes physiques, subjectivement une connaissance des fins humaines, ce qui oblige à accroître notre prévision/anticipation des connaissances.

Dans un tel cadre de complexité et de pression temporelle, aucune discipline appliquée aux risques liés aux nanotechnologies ne peut sans doute épouser un tel objet à elle seule. En ce sens, une vraie interdisciplinarité, peu appliquée par les scientifiques, doit être mise en place ; elle ne peut constituer un mélange hasardeux, douteux ou approximatif évitant le vrai débat. Pour être crédible, il faut sans doute quitter la logique probabiliste acceptée (situation actuelle) pour s'engager dans une approche heuristique ; on peut ainsi passer d'une appréciation de la sécurité à la recherche d'un « sentiment de sécurité ».

Cet article a été rédigé
en mars 2008.

Peut-on alors régler le problème ? J.-P. Dupuy et F. Roure [14] rappellent que « *les nanotechnologies ouvrent un continent immense que l'homme va devoir normer s'il veut leur donner sens et finalité. Il faudra que le sujet humain recoure à un surcroît de volonté et de conscience pour déterminer, non pas ce qu'il veut faire mais ce qu'il doit faire* ». Mais comment ?

Des articles sont publiés dans de nombreux médias, des synthèses paraissent [21], des réunions s'organisent ; mais d'un point de vue sociologique l'impression est que des scientifiques se sont emparés au nom de la société de ce sujet « nano » pour se constituer en anticipation une culture « purifiée », séparée du pratique. Ces différentes communautés créent un imaginaire collectif, pour à la fois se (nous) faire peur et se (nous) rassurer. C'est bien connu, les contes ou les mythes servent essentiellement à préserver la société, et c'est dans cet esprit que ces groupes s'engagent. En effet, le conte est la réitération des valeurs d'un groupe humain, de ce pourquoi ses membres peuvent se mobiliser, de ce qui les concerne tous. Cette utilisation de tout le champ des possibles conduit à des rumeurs qui, de plus en plus, se répandent. Ce contexte pose la question de l'emploi des voies normatives utilisées jusqu'à présent s'appuyant sur des connaissances et des critères techniques validés par une longue expérience. C'est sur ce constat qu'a été conçu le principe de précaution dirigé par une réelle urgence de la décision, nouvelle ressource juridique qui exprime un modèle d'« anticipation sociale » pour penser et traiter le risque incertain.

Ainsi, comme la normalisation, le principe de précaution est un moyen. Il peut être exploité, pour autant que l'on sache adopter des mesures effectives et proportionnées visant à prévenir le risque de dommages graves et irréversibles à l'environnement à un coût économiquement supportable.

D'une part, la qualité des experts, leur mode de choix doit être susceptible d'éviter la défiance, surtout qu'il faut évaluer en agissant dans un cadre d'incertitude élevée et globale (et largement interdisciplinaire). Cependant, certains pensent qu'une information incertaine est d'autant plus fiable qu'elle comporte un noyau théorique suffisant et cohérent étayé par une communauté scientifique large et diversifiée. Le débat reste donc ouvert...

Inciter à la sécurité sans nuire à l'innovation

D'autre part, il faut également prévoir les conditions de légitimité sociale d'une prise de décision dans l'incertain (application du principe de précaution). Or, comment informer sereinement sur l'incertain si tous les choix sont présentés comme émanant d'évolutions inéluctables ? Rester sur le bord du chemin relève d'une certaine forme de suicide technique (et par conséquence social) ; les espoirs des chercheurs sont d'ailleurs plus orientés vers l'accès à des connaissances nouvelles que vers la détermination (difficile souvent) des effets

sanitaires à long terme des nouvelles technologies. Que faire ?

Ce qui pose problème, c'est l'ampleur de la situation, sa rapidité de mise en place, donc, en association, son caractère d'irréversibilité potentielle. Le principe d'une normalisation éclairée est envisageable et doit garantir des aspects de durabilité. Il doit reprendre les concepts utilisés pour les risques chimiques : approche métrologique, toxicité, épidémiologie, mesures de prévention... mais également, dans des conditions où l'information n'est pas stabilisée, associer d'autres acteurs.

Cependant, si l'on regarde l'arsenal du risque chimique « traditionnel », s'appuyant sur des méthodes validées depuis longtemps, on ne peut pas considérer que tous les risques sont aujourd'hui maîtrisés. Or, dans le contexte exponentiel de développement des nanotechnologies, on est encore très loin de la situation de la chimie et des matériaux massifs. Et cela est d'autant plus vrai que l'on est près du processus de conception. Comment étudier la toxicologie d'un nanomatériau qui n'a pas encore été fabriqué ? Peut-on s'appuyer sur les connaissances que l'on a sur le matériau massif ?

Comment alors inciter à la sécurité sans nuire à l'innovation ? La démarche préventive au sein du laboratoire de recherche ou de recherche et développement doit être appliquée : formation des intéressés aux risques, information sur les modes de protection collective, voire individuelle. Or on considère que le risque est le produit du danger par l'exposition. Le domaine de la prévention a façonné les espaces sociaux, légitimant des pratiques visant, quand le danger est connu, à réduire le risque par la diminution de l'exposition. À l'intérieur de l'entreprise ou du laboratoire de recherche, il y a nécessité de faire prendre conscience d'une activité à risque potentiellement élevé et la « boîte à outils » de la prévention doit être exploitée. Sur cette base, un concept de recherche socialement responsable a été développé [3]. Ainsi, au cœur de la production, il y a possibilité d'une prudence minimale (?) permettant d'éviter l'exposition des opérateurs.

Si la santé des salariés peut ainsi être normalement garantie, il conviendrait que l'usage des matériaux disséminés chez les utilisateurs soit adapté à une exposition minimale dans l'environnement (gestion des déchets...) avant que des études de toxicologie voire d'épidémiologie confirment l'absence de risques sanitaires. Nous butons collectivement sur l'indisponibilité des résultats d'études d'impact, sur l'absence de caractérisation des risques, sur la difficulté d'appréhender leur nature, leur contrepartie financière.

Ne doit-on pas alors revoir les schémas traditionnels de décision, en associant d'autres acteurs pour élargir le champ du débat ? Alors, pourquoi ne pas inventer une normalisation « de précaution » ? ☹

Organiser la protection des travailleurs

Daniel Bloch
Médecin du travail,
conseiller médical
du CEA pour les
nanomatériaux

Le développement exponentiel attendu du secteur des nanotechnologies s'accompagne d'une montée des inquiétudes quant aux effets potentiels néfastes sur la santé de l'exposition aux nanoparticules. Les travailleurs de ce secteur d'activité sont certainement les personnes concernées en premier lieu. Depuis de nombreuses années, on fabrique et on utilise à l'échelle industrielle des nanoparticules telles que le dioxyde de titane, le noir de carbone, les alumines, les nanoargiles ou la silice, pour ne citer que les principales. Une étude récente [22] de l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) estime entre 2 000 et 4 000 le nombre de personnes directement employées dans ces activités en France. Dans le domaine plus récent des nanotechnologies, qui recouvre des secteurs d'activité très variés (électronique, matériaux, revêtements de surface, cosmétiques, médecine et biologie, énergie...), des laboratoires de recherche publics ou privés inventent de nouvelles nanoparticules dites « élaborées » qui entreront dans la composition de nombreux produits manufacturés de demain. Selon le dernier rapport [26] de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) publié en juin 2008, on recense environ 7 000 personnes qui travaillent dans ces laboratoires de recherche, sans que l'on puisse cependant préciser la proportion d'entre elles qui sont directement impliquées et potentiellement exposées.

Les inquiétudes portent essentiellement sur les procédés, les techniques et les utilisations qui sont susceptibles, à un moment ou à un autre, tout au long du cycle de vie des produits, depuis leur synthèse jusqu'à leur élimination comme déchets, de libérer dans l'environnement ces nanoparticules nouvelles, aux propriétés toxicologiques encore mal connues. Il faut remarquer que, dans ces laboratoires de recherche, les matériaux élaborés peuvent être de natures très diverses, mais sont en général mis en œuvre en petites quantités.

Pour les employeurs, les médecins du travail et les hygiénistes industriels, il s'agit dès à présent de prendre en compte un risque potentiel dont on ne mesure pas l'importance, en l'absence de réglementation et de normes spécifiques, et pour lequel des questions apparaissent concernant l'efficacité des mesures de protection collectives et individuelles classiquement utilisées dans la maîtrise du risque chimique. Plusieurs rapports scientifiques et d'experts, notamment celui de l'Afsset [27] livré en juillet 2006, ainsi que celui du Comité de la prévention et de la précaution en mai 2006 [39], soulignaient la nécessité d'une attitude prudente vis-à-vis des nanoparticules et d'adopter un principe de précaution visant à limiter au maximum l'exposition des travailleurs. Le rapport de l'Afsset de juin 2008 confirme ces recommandations et apporte des indica-

tions pratiques pour travailler en toute sécurité avec les nanomatériaux.

Nanoparticules : une réalité vraiment nouvelle ?

Il est utile de rappeler que nous baignons déjà dans un milieu de nanoparticules d'origine naturelle (sel de mer, poussières végétales, origine volcanique, incendies...) ou générées par des activités humaines (combustions d'énergie fossile, émissions de moteurs à combustion interne, activités domestiques telles que cuisine, combustion de bougie, etc.). Ainsi, dans notre vie quotidienne, nous sommes couramment exposés à des ambiances contenant une dizaine de milliers de particules par cm^3 voire plus, ce qui correspond à l'inhalation de plusieurs millions de nanoparticules à chaque inspiration. Ce « bruit de fond » constitue d'ailleurs une difficulté pour mesurer, dans les ambiances de travail, les nanoparticules émises par les procédés.

De nombreux secteurs d'activités artisanales ou industrielles mettent en œuvre des procédés qui génèrent des quantités importantes de nanoparticules : boulangerie, soudure, broyage de métaux, fonderies, etc. Certaines de ces activités sont connues depuis longtemps pour entraîner des maladies professionnelles, sans qu'il soit cependant établi que les nanoparticules en sont à l'origine. Il faut dire que cette question est relativement récente, qu'il est difficile de mesurer les nanoparticules dans l'air et que les appareils de mesure nécessaires ne sont pas de pratique courante encore aujourd'hui. Par contre, des moyens de prévention efficaces ont été conçus et mis en place qui ont permis de réduire de façon importante l'incidence des maladies professionnelles dans certains de ces secteurs.

Certaines nanoparticules sont fabriquées depuis plusieurs dizaines d'années à l'échelle industrielle, dans des entreprises qui emploient plusieurs milliers de personnes de par le monde. On peut citer les industries du noir de carbone, du dioxyde de titane, de l'alumine ou de la silice. Dans le secteur de la fabrication du dioxyde de titane, par exemple, plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées. En 2006, dans une mise à jour de l'évaluation du potentiel cancérigène du dioxyde de titane, sur la base de ces études, le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) estimait les données épidémiologiques disponibles insuffisantes pour le classer « produit cancérigène chez l'homme »¹ [34]. Il était par ailleurs noté que les évaluations d'exposition réalisées dans ces études ne donnaient aucune indication sur l'exposition à des aérosols de nanoparticules.

1. Sur la base de données expérimentales chez l'animal, le CIRC a classé le TiO_2 en classe 2B « cancérigène possible pour l'homme ».

Une remise en cause des approches traditionnelles en hygiène industrielle

En hygiène industrielle, l'évaluation et la maîtrise du risque toxique reposent sur la connaissance de la toxicité des produits mis en œuvre et sur la mesure de leur concentration dans les ambiances de travail afin de déterminer le niveau d'exposition des travailleurs. Idéalement, à partir des données toxicologiques sur les produits utilisés, on peut déterminer des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) en dessous desquelles le risque de voir apparaître un effet délétère sur la santé est nul ou considéré comme « acceptable ». Ces valeurs permettent de guider la prévention, l'objectif restant *in fine* de maintenir l'exposition des travailleurs à un niveau aussi bas que possible. Lorsqu'on évalue le risque lié aux nanoparticules, outre les incertitudes sur leur toxicité, cette démarche rencontre au moins trois ordres de difficultés : le choix d'un indicateur d'exposition pertinent, prédictif d'effets potentiels pour la santé ; la validité des normes de prélèvement d'ambiance actuellement en usage ; la validité des VLEP lorsqu'elles existent, s'il s'agit de nanoparticules.

Le choix d'un indicateur d'exposition pertinent : actuellement, l'évaluation de l'exposition à des poussières repose sur la mesure dans les ambiances de travail, de leur concentration en masse ou bien de leur concentration en nombre pour les fibres. Pour les nanoparticules, certaines données expérimentales laissent à penser qu'un déterminant important de la toxicité est la surface totale présentée par les particules plutôt que leur masse. À concentration massique égale, un aérosol de nanoparticules de 10 nanomètres présentera une surface 100 fois supérieure à celle d'un aérosol de particules de 1 micromètre. Ainsi, pour les nanoparticules, la mesure de la concentration surfacique (surface totale développée par volume) pourrait être un indicateur d'exposition mieux corrélé au potentiel toxique.

La validité des normes de prélèvement : les techniques de prélèvements d'atmosphère actuellement utilisées en hygiène industrielle pour mesurer les concentrations en poussières obéissent à des normes et permettent de sélectionner les seules poussières capables d'entrer dans l'appareil respiratoire (fraction inhalable, poussières de diamètre inférieur à 100 microns) ou bien seulement celles susceptibles de pénétrer jusqu'au poumon profond (fraction alvéolaire = poussières de diamètre inférieur à 4-5 microns). Ces protocoles de prélèvement ne prennent pas en compte les fractions de poussières qui vont effectivement se déposer dans l'appareil respiratoire, une fraction non négligeable étant inhalée puis exhalée. Or c'est bien la fraction déposée qui détermine l'impact sanitaire potentiel. S'agissant d'aérosols de nanoparticules, les fractions déposées dans les différentes parties de l'appareil respiratoire (voies aériennes supérieures, arbre trachéo-bronchique, poumon profond ou zone alvéolaire) sont très variables selon la dimension des nanoparticules : dépôts majoritairement dans la zone alvéolaire pour

les particules de 20 nm, dépôts également répartis dans les 3 compartiments pour des nanoparticules de 5-6 nm, dépôts en proportion croissante dans les voies aériennes supérieures à mesure que la taille des particules diminue en deçà de 5 nm. Ces modes de dépôts ne sont pas sans conséquences sur l'impact sanitaire potentiel de l'exposition aux nanoparticules.

La validité des VLEP : le fait que, pour un même matériau, la toxicité de poussières nanométriques puisse être supérieure à celle de poussières micrométriques conduit à penser que les VLEP actuellement en vigueur pourraient être trop élevées pour des aérosols de nanoparticules. Dans cette optique, le NIOSH, l'Agence fédérale américaine chargée de l'hygiène et de la sécurité du travail, a proposé en 2005 une VLEP spécifique pour les poussières nanométriques de dioxyde de titane, valeur plus basse que pour les poussières micrométriques. De la même façon, le BSI, l'institut britannique de normalisation, a proposé en 2008 d'appliquer des facteurs de sécurité qui abaissent les VLEP de certaines poussières dès lors qu'elles se présenteraient dans des dimensions nanométriques. Il ne s'agit pour l'instant que de propositions pour lesquelles un consensus scientifique reste à établir.

L'évaluation des expositions est encore compliquée par la difficulté de distinguer les particules fabriquées du bruit de fond présent en raison de la pollution ambiante des locaux (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de nanoparticules par cm^3). S'il existe aujourd'hui des appareils capables de caractériser les aérosols par les concentrations en masse, en nombre, en distribution granulométrique ou en surface développée, la discrimination des nanoparticules du procédé de celles de l'ambiance générale de travail nécessite de recourir à des techniques classiques d'analyse chimique ou d'observation par microscopie électronique. Caractériser l'ensemble de ces paramètres nécessite des appareils multiples, souvent coûteux et de mise en œuvre délicate. De plus, si ces appareils sont adaptés à la mesure des ambiances générales de travail, le dispositif de prélèvement individuel capable de fournir les données métrologiques pertinentes sur l'exposition d'un travailleur reste à inventer.

La prévention en milieu de travail

L'absence de dispositif réglementaire ou normatif spécifique adapté au cas des nanoparticules ne doit pas masquer que les nanoparticules, en tant que produits chimiques, sont soumises aux dispositions réglementaires en vigueur concernant la protection de la santé des travailleurs contre les risques chimiques. Ces dispositions, énoncées dans le *Code du travail* (article R 231-54 à R231-54-17), établissent l'obligation pour l'employeur d'évaluer les risques et de procéder à leur suppression ou leur réduction.

Devant les incertitudes sur la toxicité des nanoparticules, l'attitude qui doit prévaloir consiste à limiter au maximum l'exposition des travailleurs.

Dès la conception des procédés, il convient de prendre en compte la sécurisation des moyens de production et de manipulation, de façon à limiter au maximum le risque d'émission de nanoparticules dans les ambiances de travail, en appliquant les grands principes de la prévention du risque chimique. Citons, de façon non exhaustive :

- Remplacer, chaque fois que cela est possible, un matériau dangereux par un autre moins dangereux ; privilégier les formulations les moins susceptibles de générer des poussières : nanoparticules en suspension liquide, incluses dans des pâtes, incorporées dans des matrices ou fixées à des substrats solides plutôt que sous forme de poudres sèches.
- Confiner les procédés, automatiser les opérations de chargement/déchargement ; travailler en boîte à gant, ou avec des hottes ventilées ou à flux laminaires, ventiler et filtrer l'air des locaux, contrôler les rejets à l'environnement.
- Capter les poussières à la source par des dispositifs d'aspiration adaptés.
- En complément, lorsque ces mesures ne sont pas suffisantes ou lors de situations particulières (maintenance, nettoyage), utiliser des équipements de protection individuelle, respiratoire et cutanée.

Efficacité des moyens de protection

Sur les systèmes de ventilation-extraction sont souvent installés des dispositifs de filtration destinés à limiter la recirculation des poussières ou leur rejet à l'extérieur. De même, certains équipements de protection respiratoire sont équipés de filtres à poussières. Se pose alors la question de l'efficacité de ces filtres vis-à-vis des nanoparticules.

Contrairement à l'idée que l'on s'en fait intuitivement, un filtre à particules ne se comporte pas comme un tamis qui retiendrait les grosses particules et laisserait passer les petites. La théorie de la filtration (figure 1) établit en effet que l'efficacité d'un filtre est minimale aux alentours de 200-400 nanomètres, mais qu'elle augmente à mesure que la dimension des particules diminue, en raison de phénomènes de diffusion. Sous réserve d'utiliser des filtres appropriés (FFP3, filtres à très haute efficacité), cette théorie est vérifiée par l'expérience depuis plusieurs années jusqu'à des dimensions aussi petites que 20 nm. Plus récemment, des recherches menées par plusieurs équipes internationales et notamment dans le cadre du programme européen Nanosafe 2 ont apporté des résultats qui semblent confirmer sa validité jusqu'à des dimensions de l'ordre de 2-5 nanomètres [19]. De même, des tests ont été réalisés pour évaluer l'efficacité des tenues de protection vis-à-vis des nanoparticules en suspension dans l'air. Les combinaisons en matériau non tissé, relativement étanches à l'air, type Tyvec[®], présentent les meilleures performances de protection. Pour ce qui est des gants, le coton est à proscrire et les gants en nitrile, néoprène et vinyle sont les plus efficaces. Toutefois, selon l'impor-

tance du risque de contact, il peut être recommandé de porter deux paires de gants.

Surveillance médicale

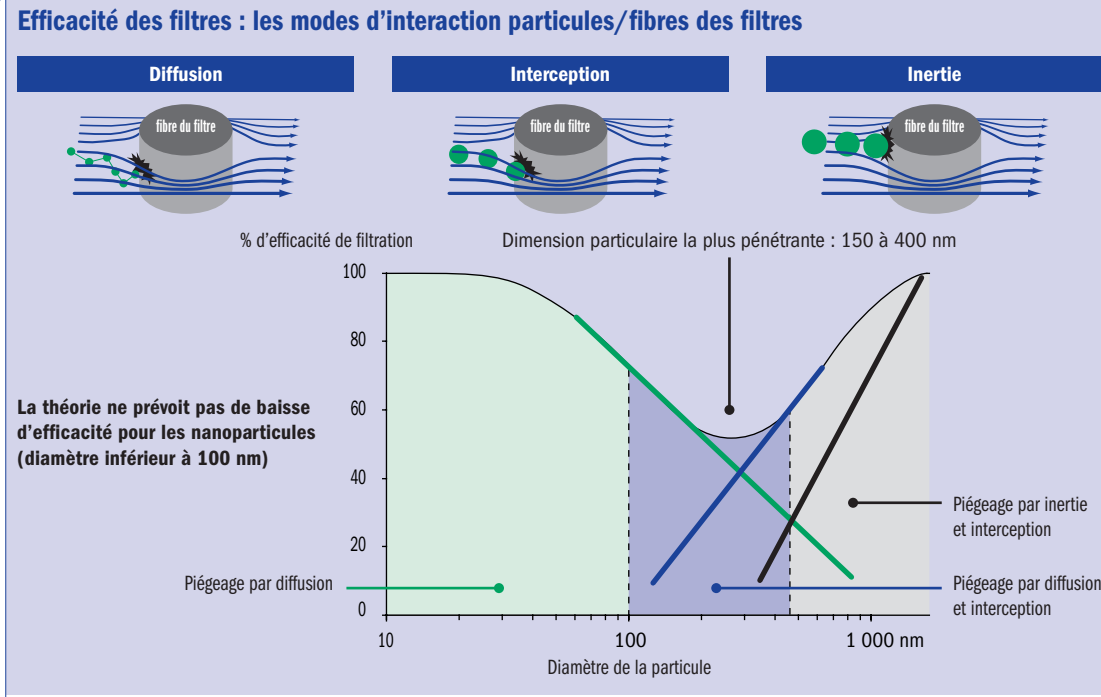
Compte tenu des incertitudes sur la toxicité réelle ou supposée des nanoparticules, les travailleurs potentiellement exposés peuvent-ils bénéficier d'examens spécifiques de surveillance médicale ? Cette surveillance a principalement pour objet de dépister à un stade le plus précoce des éventuelles altérations de la santé en rapport avec les conditions de travail. Il faut reconnaître qu'aujourd'hui le peu de données sur les effets réellement observés des nanoparticules sur la santé humaine ne permet pas de proposer des examens médicaux de dépistage qui soient à la fois sensibles et spécifiques d'une exposition aux nanoparticules. Il semble cependant souhaitable, dans une optique de veille sanitaire, de faire bénéficier les travailleurs concernés d'examens médicaux périodiques « standard », permettant le dépistage de « cas sentinelles » ainsi que le recueil de données médicales utilisables dans le cadre d'éventuelles études épidémiologiques ultérieures. Une approche complémentaire consiste à doser dans les milieux biologiques (essentiellement le sang et les urines) des indicateurs biologiques d'exposition, par exemple la présence de métaux. Ces indicateurs d'exposition existent d'ores et déjà pour l'exposition à certaines poussières métalliques. Ils gardent tout leur intérêt si ces poussières se présentent sous des dimensions nanométriques, même si l'interprétation des résultats peut alors s'avérer plus délicate. D'autres marqueurs, notamment de l'inflammation, d'effets cardio-vasculaires ou plaquettaires, ont été envisagés mais ne semblent pas devoir être utilisés pour le moment.

Enfin, il convient dès à présent, conformément aux dispositions réglementaires sur la prévention du risque chimique, d'organiser la traçabilité des expositions professionnelles. S'agissant de matériaux nouveaux aux propriétés toxicologiques inconnues, cette traçabilité est d'une grande importance, notamment pour constituer un corpus de données utilisable pour des études épidémiologiques ultérieures.

Conclusion

Sans attendre les certitudes sur l'importance des risques du secteur des nanotechnologies, il convient dès à présent d'organiser la protection des personnes travaillant dans ce domaine d'activité nouveau. Le maintien à un niveau aussi bas que possible de l'exposition des travailleurs aux nanoparticules fabriquées doit être l'objectif des employeurs. Si la mesure des expositions aux postes de travail est aujourd'hui complexe à mettre en œuvre et d'interprétation délicate, les moyens de protection efficaces existent et devraient être envisagés dès la conception des procédés. Par ailleurs, un important travail de recherche reste à faire, notamment pour mieux caractériser les expositions professionnelles ainsi que dans le domaine de la toxicologie et de l'efficacité des

figure 1



moyens de protection aux très petites dimensions particulaires. Il faut souligner que, pour la première fois peut-être dans l'histoire des sciences et des techniques,

l'émergence d'un nouveau domaine d'activité s'accompagne, dès son commencement, d'une prise en compte des risques associés. ❖

Prévoir l'impact sur l'environnement

Aujourd'hui déjà de nombreux usages conduisent à une introduction de nanoparticules dans l'environnement soit directement (traitement de pollution de sols ou d'eaux par exemple), soit indirectement suite à l'altération de produits en contenant.

La prévision de l'impact environnemental des nanoparticules nécessite la connaissance d'une part de leur toxicité vis-à-vis des organismes et d'autre part du devenir et du comportement de ces particules dans l'environnement.

Compte tenu de leur taille, les nanoparticules pourraient être facilement dispersées par voie atmosphérique, être transportées sur de très longues distances puis redéposées sur les sols ou les milieux aquatiques, très loin de leur lieu d'émission.

Toutefois, la distance parcourue par une nanoparticule dans le milieu atmosphérique dépendra énormément de ses propriétés physico-chimiques et de sa réactivité chimique. En effet, si cette dernière est élevée, elle aura tendance à fixer d'autres polluants présents dans l'air et donc à se déposer plus rapidement sur le sol par sédimentation, la vitesse de sédimentation augmentant avec le diamètre des particules.

Ainsi les études réalisées avec des particules ultrafines (PUF) de diamètre inférieur à 100 nm, provenant souvent de la combustion (industrie, transport) ou de procédés industriels nécessitant de très hautes températures (métallurgie, incinération), montrent que ces particules ont tendance à former des agrégats et à se déposer au sol en quelques jours, contrairement aux nanoparticules de synthèse qui ont tendance à rester plus longtemps dans l'atmosphère (Hett, 2004). Toutefois, cette dissociation entre-temps de résidence atmosphérique des particules ultrafines et des nanoparticules industrielles est à manier avec beaucoup de prudence. En effet, chaque particule a des propriétés (taille, composition chimique, charges électriques, etc.) et un contexte de production propres, induisant un temps de résidence atmosphérique plus ou moins important.

De la difficulté à attribuer les causes des effets toxiques

Il existe peu d'études spécifiques concernant la mobilité des nanoparticules dans les sols. Néanmoins, du fait

Eric Thybaud
Responsable
du Pôle dangers et
impact sur le vivant,
Direction des risques
chroniques, Ineris

de leur taille, on peut penser que les nanoparticules sont potentiellement mobiles dans les sols.

Par ailleurs, du fait de leurs propriétés de surface, ces particules ont la propriété de fixer divers polluants comme les métaux lourds, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ou divers pesticides. Elles jouent donc un rôle important dans le transport des polluants dans les sols en favorisant le transport de polluants peu mobiles.

Enfin, la formation de ces complexes peut s'accompagner d'une modification des propriétés toxiques des nanoparticules et également de celles des polluants fixés.

La combinaison de tous ces phénomènes peut altérer la qualité du sol, mais aussi celle des eaux souterraines.

Des nanoparticules peuvent potentiellement se retrouver dans des eaux de surface suite au ruissellement et au lessivage de sols contaminés, aux dépôts de particules transportées par voie atmosphérique ou à un déversement accidentel.

Dans les eaux, la structure physique des nanoparticules peut être altérée, ce qui peut se traduire par des modifications des propriétés de ces particules, comme leur hydrosolubilité par exemple. Ainsi, il a pu être montré que le fullerène² (C60) réagit avec l'eau pour former des agrégats colloïdaux ayant des diamètres compris entre 5 et 500 nm (nC60). L'hydrosolubilité passant de < 10⁻⁹ mg/l pour le fullerène à 100 mg/l pour les agrégats. Ces agrégats sont relativement stables pendant quinze semaines dans des milieux aqueux présentant une force ionique représentative des eaux douces (surfaces et souterraines). Cependant, dans un milieu aqueux ayant une force ionique caractéristique des eaux salées, les agrégats sont instables et ne restent pas en solution.

De même, il a pu être observé que la présence de matière organique dans les eaux avait tendance à augmenter la persistance des agrégats dans la phase aqueuse.

Dans l'environnement, les nanoparticules sont donc soumises à différents mécanismes, agrégation, transformations biotiques ou abiotiques, adsorption sur des constituants des milieux affectant leur mobilité et leur devenir dans le milieu.

Les connaissances concernant l'écotoxicologie des nanoparticules restent à ce jour très fragmentaires et ce d'autant plus que beaucoup des études réalisées posent questions quant au protocole d'exposition employé. En effet, de nombreuses nanoparticules ayant tendance dans le milieu à former des agrégats, la question du mode de préparation des solutions d'essai est pri-

mordiale dans la mesure où on peut supposer que la toxicité des particules agrégées est différente de celle de particules non agrégées.

Dans ces conditions, certains auteurs, dans le but de limiter la formation d'agrégats, ont recours à un tiers solvant pour la préparation des solutions d'essai. Le solvant le plus couramment utilisé, le tétrahydrofurane (THF), est classé neurotoxique par les autorités réglementaires et la question de son influence sur les phénomènes de toxicité est souvent posée.

Les micro-organismes sont sûrement les organismes pour lesquels les connaissances sont les plus abondantes et ce vraisemblablement du fait de l'effet bactéricide de certaines nanoparticules. Ainsi, de nombreux nano-oxydes métalliques induisent la mortalité de *Escherichia coli* ou de *Bacillus megaterium*. De même, des nanoparticules de C60 fullerène inhibent la croissance d'*Escherichia coli* et de *Bacillus subtilis* pour des concentrations supérieures ou égales à 0,4 mg/l.

En revanche, très peu de travaux existent concernant la toxicité des nanoparticules vis-à-vis des plantes. Néanmoins, il peut être suggéré que, compte tenu de leur taille, les plantes pourraient absorber les nanoparticules présentes dans les sols par leur système racinaire et celles présentes dans l'air par leurs stomates. Par ailleurs, ces nanoparticules pourraient entraîner des effets indirects sur les végétaux du fait de la présence de polluants à leur surface ou piégés dans leur structure.

Une étude réalisée avec des nanoparticules d'alumine (13 nm) suggère que celles-ci peuvent entraîner une inhibition de la croissance racinaire chez 5 espèces de plantes tandis que cette inhibition n'est pas observée pour des particules de plus grande taille (200–300 nm).

Cette même étude met en évidence, à côté de l'effet taille, l'importance des caractéristiques de surface de ces nanoparticules. En effet la saturation des sites potentiels de liaison de surface de celles-ci avec du phénanthrène se traduit par une diminution de l'inhibition de la croissance racinaire. Cela est interprété par les auteurs comme le résultat d'une interaction HAP – groupe hydroxyl des nanoparticules conduisant à une altération des caractéristiques de surface de ces dernières.

Chez les organismes aquatiques, les expérimentations réalisées mettent pour la plupart en évidence une influence non nulle du mode de répartition des solutions d'exposition (tableau 1).

De même, des solutions de C60 ou de TiO₂ préparées par solubilisation à l'aide de THF sont plus toxiques pour *Daphnia magna* que des solutions de ces mêmes particules préparées par agitation aux ultrasons. La question se pose alors de savoir si la plus forte toxicité des nanoparticules solubilisées dans le THF est due à une meilleure dispersion des nanoparticules ou à une toxicité propre du solvant.

Chez les crustacés, et pour diverses nanoparticules (TiO₂, noir de carbone, C60), différentes voies d'exposition sont observées, ingestion suivie d'une accumu-

2. Les fullerènes sont des molécules composées de carbone et pouvant prendre la forme d'une sphère, d'un ellipsoïde, d'un tube ou d'un anneau. Ils sont similaires au graphite, qui est composé de feuilles d'anneaux hexagonaux liés, mais contiennent des anneaux pentagonaux, et parfois heptagonaux, ce qui empêche la feuille d'être plate. Les fullerènes tubulaires sont appelés nanotubes.

lation dans le tractus gastro-intestinal et adsorption sur l'exosquelette.

Si la toxicité aiguë des nanoparticules est en général faible, des phénomènes de toxicité sublétales sont observés, altération de la mue ou augmentation du stress oxydant par exemple.

Chez le poisson *Micropterus salmoides*, Oberdörster [43] ne constate aucune mortalité après une exposition à 0,5 mg/l de nC60 pendant 48 heures. À cette même concentration, une augmentation de la peroxydation lipidique a été constatée dans le cerveau, tandis que celle-ci est diminuée dans le foie et les œufs. Cette différence d'effet selon les organes pourrait s'expliquer d'une part par une accumulation préférentielle des nanoparticules dans les organes riches en lipides (cerveau) et d'autre part par une meilleure défense anti-oxydante dans le foie et les œufs. Cette expérimentation, qui est historiquement la première réalisée chez des vertébrés non mammifères avec ce type de composés, est sujette à controverse compte tenu de l'utilisation de THF pour la préparation des solutions d'exposition.

Plus récemment, il a été montré qu'à la concentration d'exposition de 1,5 mg/l les nC60 induisent des altérations du développement embryonnaire de *Danio rerio* (diminution du rythme cardiaque, induction d'œdème péricardique, allongement du temps de développement et finalement mort des embryons). Cette toxicité sur le développement embryonnaire est atténuée par la présence de glutathion, supportant l'idée que la toxicité serait due, au moins en partie, à la production de radicaux libres.

Par ailleurs, des altérations des capacités respiratoires dues très vraisemblablement à une hyper/sécrétion de mucus au niveau branchial ont été relevées chez des truites arc-en-ciel exposées à des nanotubes de carbone monoparois (SWNT). Sont observés également des dépôts de nanotubes de carbone sur les branchies (NTC associés à des mucoprotéines) et des altérations histologiques sur les lamelles branchiales secondaires.

Par ailleurs, à côté de ces phénomènes de toxicité directe des nanoparticules, un effet indirect sur la toxicité ou la disponibilité d'autres polluants est à envisager.

Ainsi, la présence de fullerène dans des solutions d'atrazine, methyl parathion, pentachlorophénol et phénanthrène modifie la disponibilité de ces derniers pour les algues ou les daphnies, augmentant leur toxicité (phénanthrène) ou la réduisant (pentachlorophénol, par exemple). Par ailleurs, il a été montré que la présence d'oxyde de titane augmentait l'accumulation du cadmium et de l'arsenic chez la carpe en particulier (tableau 2).

Conclusion

Compte tenu de la faiblesse de nos connaissances concernant l'écotoxicité de ces nanoparticules, des études relatives à différents niveaux de complexité biologique (cellule, individu et population) et différents milieux doivent être menées. Celles-ci devront de plus prendre en compte des voies d'exposition pertinentes au regard de scénarios environnementaux réalistes et des critères d'effets variés létaux, ou sublétaux. ☹️

tableau 1

L'influence du mode de répartition des solutions d'exposition sur les organismes aquatiques

		Daphnies	Algues
ZnO	Sonication	19,1 mg/l	0,36 mg/l
	Agitation	38,7 mg/l	0,814 mg/l
TiO ₂	Sonication	> 500,0 mg/l	400 mg/l
	Agitation	5,5 mg/l	25 mg/l
Fullerène	Sonication	7,9 mg/l	-
	Agitation	0,46 mg/l	-

tableau 2

Facteurs de bioaccumulation du cadmium dans différents organes de carpes exposées à du cadmium seul ou en mélange avec des nanoparticules de TiO₂

	Peau et écailles	Muscle	Branchies	Viscères
Cadmium seul	4,11	0,31	33,6	213
Cadmium + TiO ₂	11,1	3,49	152	1679

Dispositif de gouvernance des nanotechnologies

Jean-Luc Pujol
Chargé de mission,
Centre d'analyse
stratégique,
Département
recherche
technologie
développement
durable

On ne reviendra pas sur l'exposé de ce que sont les nanotechnologies, une abondante littérature existe sur le sujet. Les potentialités particulières comme les usages possibles — en particulier la convergence nanotechnologie, biotechnologie, information et cognition, NBIC — soulèvent des interrogations légitimes sur leurs impacts potentiels sur la santé, l'environnement et la société :

- l'augmentation des capacités de traitement et de stockage de l'information induit des craintes d'atteinte aux libertés publiques et individuelles : le modèle de société est en question ;
- la capacité des nanoparticules à traverser de nombreux dispositifs (toutes membranes biologiques, filtres de protection, poumons, parois cellulaires) rend crédibles des risques sanitaires et environnementaux (fabrication et utilisation d'objets) ;
- les risques de manipulation du vivant associée à l'informatique, aux neurosciences et aux sciences de la cognition élargissent toujours plus le champ éthique des questionnements ;
- de nombreuses applications de la « nanomédecine » ravivent les questionnements éthiques du milieu médical.

On peut étendre encore les points sur lesquels on leur prête un potentiel d'évolution voire de rupture dans la société. Des nombreux écrits sur les dix dernières années présentent des enthousiasmes finalement imprudents, de ceux dont la science avait pourtant appris à se méfier (pour les biotechnologies par exemple). Sincères probablement, les promoteurs prédisent la résolution de grands problèmes de l'humanité (environnement, pauvreté), dans des discours qualifiés par d'autres de « sérénades »¹. Pour les tenants de la précaution, le discours lui-même est générateur de risques. Réalité physique, politique générale, relations sciences et société : un mélange pour lequel il n'y a pas de solution toute faite. Ayant précocement eu à traiter de la question, mes réflexions ne sont proposées que par une forme d'antériorité, ayant travaillé sur le sujet à l'amont de la saisine du CPP, et bien sûr dans son sens.

Les actions : un dispositif en cours de montage

Les pouvoirs publics, les milieux scientifiques et économiques ont lancé de nombreux programmes d'évaluation des risques. Aux fins d'évaluation des risques du développement des produits, ont été lancées des initiatives

1. A. Dittmar, C. Géhin, cités dans « La réflexion éthique a-t-elle une place dans les nanotechnologies », *La Nanomédecine*, édition Dalloz, collection Thèmes, 2007.

internationales (par exemple : OCDE², normalisation³) et européennes (stratégie élaborée par la Commission européenne en mai 2004 et plan d'actions 2005-2009 lancé en juin 2005⁴). En France⁵, le Comité de la prévention et de la précaution (CPP) et l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset) ont été saisis en 2004, et ont remis leur rapport au printemps 2006. Une coordination des actions des services de l'État est assurée par la Direction générale de la santé⁶ ; les trois agences de sécurité sanitaires concernées⁷ sont saisies sur les risques dans leur champ de compétence. Les programmes annuels des organismes de recherche œuvrant dans ce domaine comportent désormais un chapitre dédié à l'évaluation des effets. Enfin, un groupe de veille sur les aspects sanitaires des nanotechnologies a été mis en place auprès du Haut Conseil de santé publique.

Sur le plan technique et scientifique, la mise à jour des connaissances en toxicologie, adaptées aux difficultés spécifiques à l'échelle nano (protocoles, détection, caractérisation), avance tant dans les organismes scientifiques nationaux (Ineris, InVS, CEA, CNRS) que dans les programmes européens (Nanosafe 1 et 2), ou étrangers. Au foisonnement d'études ponctuelles alertant sur tel ou tel résultat, succède une connaissance progressivement organisée, permettant d'approcher les particules par familles et d'envisager ainsi des préconisations généralisables. Chaque semaine voit de nouvelles informations, scientifiques ou sociologiques.

Éthique et débat public

Dans le domaine de l'éthique, la réflexion est compliquée tant sont nombreux les champs d'application des nanosciences. La Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) s'est saisi des risques liberticides liés à la nanoélectronique. Le Comité d'éthique du Centre national de la recherche scientifique (Comets) et le

2. Groupe de travail sur les nanomatériaux manufacturés créé en septembre 2006 sur la coopération internationale en matière de sécurité sanitaire et environnementale des nanomatériaux manufacturés <http://www.oecd.org/sti/nano>

3. <http://www.ecrin.asso.fr/system/files?file=rts63-d2.pdf>

4. <http://cordis.europa.eu/nanotechnology/actionplan.htm>

5. Communication en Conseil des ministres le 14 mars 2007 : http://www.elysee.fr/elysee/elysee.fr/francais_archives/salle_de_presse/communiqués_du_conseil_des_ministres/2007/mars/communiqué_du_conseil_des_ministres_du_14_03_2007.74161.html#titre_6

6. Voir portail <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/nanomateriaux techno/sommaire.htm>

7. Afsset sur les risques pour les chercheurs, les travailleurs, la population générale et les consommateurs ; les agences françaises de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) et des produits de santé (Afssaps) sur la surveillance de l'utilisation des nanoparticules et de leur impact sur la qualité des produits.

Comité consultatif national d'éthique pour la santé et les sciences de la vie (CCNE) recommandent, dans leurs avis d'octobre 2006 et de février 2007, de sensibiliser les chercheurs et personnels de laboratoire aux enjeux sociétaux et éthiques, et de développer une concertation permanente entre toutes les parties intéressées.

Alors, est-ce que tout est tracé, maîtrisé ?

Un état des lieux confus

Pour les uns, les préoccupations urgentes relèvent du domaine « simple » de la santé publique : est-ce que les nanotechnologies, et en fait les nanoparticules et nanomatériaux, sont susceptibles de présenter des propriétés dangereuses pour la santé ? Le cas échéant, est-ce que le système de régulation et de contrôle saura prendre les mesures de protection des citoyens ? La référence mobilisatrice serait le scénario de type amiante : la généralisation de l'utilisation du matériau a fait laisser de côté la connaissance de ses risques en raison de ses grands avantages. Les conséquences sur la santé — selon l'analyse rétrospective usuellement considérée — n'ont que difficilement émergé en raison des délais entre l'exposition et les manifestations des troubles suivis de mortalité. Les systèmes de décision publics ont dysfonctionné, y compris dans l'analyse coûts/bénéfices : pendant longtemps, des études canadiennes par exemple continuaient à défendre le « bénéfique » en comparant aux victimes des atteintes du mésothéliome le nombre des victimes d'incendies évités (sans hypothèse sur des solutions alternatives) grâce aux propriétés ignifuges de l'amiante. Cette histoire met efficacement en question le niveau de confiance entre les acteurs dans la société. Il ne dépend pas de chacun de pouvoir entreprendre une stratégie personnelle vis-à-vis des risques, mais du système de gouvernance.

Par ailleurs, la notion de coût/bénéfice, souvent invoquée comme « solution » pour l'acceptation des technologies, est périlleuse.

La tentation serait grande de les agréger dans une monétarisation généralisée des avantages, pour arriver à une vision essentiellement utilitariste et statistique. Pour illustrer, rappelons qu'il pourrait être de bonne vision économique de soigner ou pas des affections graves et coûteuses... mais que le droit, l'éthique, la morale et la conscience collective s'y opposent efficacement. Il ne faut pas négliger ces composantes non « monétarisables » devant des technologies qui touchent l'éthique, la nature de l'homme...

Les questions de gouvernance des technologies sont actuellement en évolution

Les questions qui sont posées aux pouvoirs publics autour des nanotechnologies sont en fait très complexes : les craintes, les attentes, les référentiels de pensée sont divers. À l'instar d'autres technologies, les nanotechnologies sont questionnées par le grand public et une contestation organisée a émergé : des ONG ont adopté des positions plus ou moins hostiles, en général tournées

vers le besoin d'études de risque, de réglementation et de bonne gouvernance du développement industriel. De nombreux débats publics ont eu lieu⁸ et leur synthèse a été rassemblée lors d'un colloque tenu en mars 2007 à la Cité des sciences⁹. D'autres débats sont menés dans d'autres pays. Sont réunis dans le questionnaire l'idée de risques classiques (toxicité...) et celle liée aux pouvoirs de ces technologies (transformer l'homme, accroître la domination des uns sur les autres...).

La question de la gouvernance peut autant relever d'objectifs précis dépendant de la responsabilité objective des pouvoirs publics (comme la santé, la sécurité, la sûreté) que d'interrogations sur les choix politiques de société (équité, partage, solidarité...) ou moraux (droits de l'homme, nature...). Dans une évolution technologique aussi transversale et importante que celle des nanotechnologies, tout est imbriqué : on ne répond plus aux questions telles que l'exposition des personnes aux nanoparticules sans tenir compte des modes de réaction ou de mobilisation vis-à-vis de cette problématique : la question n'est plus seulement technique, mais aussi politique et sociologique. Des enjeux beaucoup plus politiques, en lien avec l'opinion sur le progrès dans la société, ou de savoir qui détiendra le pouvoir et les avantages de ces technologies et pour en faire quoi, se rajoutent. En fait, sont réactivées des imbrications qui, à l'usage, avaient été plus ou moins clarifiées pour les révolutions technologiques précédentes.

L'évolution du monde implique une échelle internationale

La France ne peut pas se considérer seule pour de nombreuses raisons :

- La compétition : les pays et les acteurs économiques sont réellement en compétition pour le développement des nanosciences. Des réglementations excessives peuvent durablement handicaper les tissus de recherche nationaux. Mais même si cela peut être tentant, ce n'est pas en dégradant les prises en compte des risques que l'on se positionne correctement : en effet, développement et marchés sont à la merci du premier incident.

- La mondialisation du commerce : il est dorénavant difficile de se fermer aux produits étrangers. Le Woodrow Institute recense les produits présents sur le net, revendiquant des nanoparticules ou matériaux. Ils sont accessibles partout dans le monde.

La réponse est dans l'implication dans des programmes de coordination internationale de développement responsable et maîtrisé des nanotechnologies. C'est l'objet

⁸. Citons la Consultation citoyenne sur les questions environnementales et sanitaires liées au développement des nanotechnologies d'octobre 2006 : un panel d'une quinzaine de citoyens, d'horizons divers, dépourvus d'*a priori* sur le sujet du débat et non liés à la thématique des nanotechnologies a été formé et a émis des recommandations. Voir <http://www.appa.asso.fr/french/activites/Nanotechnologies/Recommandations%20citoyennes%20finales.pdf>

⁹. « Nanotechnologies : le point sur les débats, des orientations pour demain ». Voir http://www.cite-sciences.fr/francais/ala_cite/college/v2/html/2006_2007/cycles/cycle_252.htm

d'un travail de négociation internationale entamé depuis 2004 (à Alexandria) sur le développement responsable des nanotechnologies : il implique la gouvernance de la recherche, l'association de la société civile, le partage de connaissances, mais aussi de s'assurer que ce souci de responsabilité soit réellement partagé par les pays et bénéficie aux pays en développement.

De nombreuses organisations internationales (OCDE, Unesco, ISO, etc.) participent ainsi à ce qui doit permettre le partage de standards, connaissances, observatoires et bonnes pratiques au niveau international et produire un cadre cohérent de réglementation à l'échelle internationale, échelle qui s'impose aussi aux acteurs économiques. Ce niveau d'organisation doit aussi participer à une meilleure connaissance et appréhension des changements induits dans les sociétés par le développement de ces technologies.

Quels acteurs sont concernés et comment les associer ?

Il faut remarquer que, pour les sociétés inquiètes, la fronde citoyenne ou l'inquiétude collective formulent les messages aux pouvoirs publics et aux scientifiques (privés comme publics) plus qu'aux acteurs économiques de ces bouleversements. Pour eux, l'échec commercial, le boycott sont des sanctions directes : mais il ne faut pas se tromper, ils s'organisent dès maintenant pour

intégrer ces relations sciences/sociétés au sein de leurs processus de recherche. Pas par angélisme, mais parce qu'il leur faut aussi comprendre et anticiper les échecs et les risques.

La question de la confiance des citoyens vis-à-vis des milieux scientifique et de l'expertise est souvent évoquée sans qu'on puisse vraiment identifier d'éléments déterminants¹⁰. Une meilleure prise en compte des demandes de la société par les scientifiques est souvent revendiquée : ce n'est pas sans écueil, au moins sur la manière, et l'exemple des OGM le montre, chaque avis des commissions scientifiques (nationales comme européenne) étant quasiment « mort » avant d'être émis.

Michel Callon propose une grille d'interprétation des actions dans ce domaine selon trois modèles :

- Le modèle de l'instruction publique, en perte de vitesse : il oppose une forme objective, scientifique et quantifiée du risque à une vision irrationnelle et subjective du public, vision « corrigée » ensuite par des actions de formation et d'information.
- Le modèle du débat public : les « profanes » sont invités à donner leur point de vue et à communiquer leurs expériences, enrichissant le savoir des scientifiques. La démarcation entre scientifiques et « profanes » reste active.

¹⁰. Sondages réalisés par l'IRSN en 2002 et en 2004.

Nanoforum du Conservatoire national des arts et métiers (Cnam)

L'intérêt de créer un forum ouvert et permanent sur les perspectives et les risques liés aux nanomatériaux/nanotechnologies a émergé lors du séminaire inter-administrations organisé par la Direction générale de la santé en octobre 2006. Le Pr Didier Houssin, directeur général de la Santé, a demandé au Cnam de concrétiser cette idée.

Il est indéniable que le développement industriel des nanotechnologies pose des questions nouvelles en termes de sécurité sanitaire et environnementale. Si les perspectives de progrès et d'innovations sont importantes, la possibilité d'atteintes à la santé existe. Or ce dossier se caractérise avant tout par ses incertitudes importantes, qui ne permettent pas d'apprécier la balance bénéfice/risque pour des produits qui concernent quasiment tous les secteurs de production. Qui dit incertitude dit précaution, et qui dit précaution, dit débat public, ainsi que l'ont souligné plusieurs avis récents¹.

Une initiative originale

Le Nanoforum du Cnam a pour objet de créer un espace ouvert permettant d'identifier et de discuter les questions de santé - au sens global du terme - et d'impact social, économique, juridique pour ces nouvelles technologies, de confronter les points de vue entre toutes les parties prenantes, sur leur nature et la façon de les traiter. Il s'agit donc de favoriser les échanges entre spécialistes et profanes, entre chercheurs, industriels, élus, médias et société civile. Les débats sont périodiques, sur un thème précis, gratuits pour les participants, ouverts à tous. Ils font l'objet d'un compte rendu intégral, validé par les intervenants et diffusé systématiquement sur les sites du *Journal de l'environnement* et de l'association Vivagora, qui sont copartenaires du projet.

Il n'y a pas vraiment de lieu équivalent. Ce n'est pas un ensemble de conférences où il y a ceux qui délivrent un savoir et ceux qui viennent apprendre.

Ce n'est ni une conférence de consensus, ni une conférence de citoyens, ni une expertise collective. L'objectif n'est pas de prendre position, mais avant tout de s'écouter et d'interagir. Ce forum participe d'une nécessaire démocratie technique sans laquelle ces développements n'auront pas de légitimité sociale. Les principes de base qui sous-tendent cette démarche sont :

- La **permanence** : à côté de débats ponctuels, il existe un besoin d'échanges durables sur l'ensemble de ces questions.
- La **pluralité** : tous les acteurs sont mis sur le même plan.
- La **liberté de parole** : la prise de parole est spontanée et les participants acceptent de ne recourir ni à l'invective, ni aux attaques personnelles. Les points de vue doivent pouvoir s'exprimer dans un climat de tolérance, d'écoute et de respect.
- L'**ouverture scientifique** : le forum est initié par une réflexion pluridiscipli-

Armelle George-Guiton

Médecin

William Dab

Professeur, Cnam
chaire d'Hygiène et
Sécurité

Laurent Pitoun

*Journal de
l'environnement*

Dorothée Benoit-

Browaays

Association Vivagora

Gilles Hériard-Dubreuil

Société Mutadis

● Le modèle de la coproduction des savoirs associe activement les non-spécialistes à l'élaboration des connaissances les concernant pour surmonter les limites des modèles précédents.

Pour ma part, j'inclinerai à intégrer dans les systèmes les acteurs économiques plus encore : certes « suspects » de forcer la main, ils sont aussi les acteurs d'un certain pragmatisme que l'on voit pour l'adoption de technologies. Dans ces registres, les précautions de haut niveau formulées par les instances d'éthique, traitées parfois comme des obstacles à l'immédiateté des profits et des technologies, sont aussi de puissants moteurs pour les acteurs pour inventer des solutions meilleures, de haut niveau, *in fine* compétitives.

Pour mieux appréhender les axes de bonne gouvernance des risques liés aux nanotechnologies sur la santé, il n'est pas inutile de rappeler quelques éléments issus du rapport Trustnet 2 : « Towards inclusive risk governance »¹¹. Entre autres, le fait d'axer le dialogue seulement sur le risque, alors que le problème est dans la justification de l'action, la réduction de la complexité à des dimensions précadrées marginalisant les inquiétudes sociales, ou simplement le fait de remettre la décision entre les « mains sûres » d'entités indépendantes sont identifiés comme générateurs de méfiance. En revanche,

11. 2004, travaux financés par la Commission.

sont favorables à la gouvernance le fait de mobiliser des parties prenantes capables d'accéder, d'examiner et de questionner toutes les données scientifiques pertinentes, de prendre des décisions et des stratégies praticables, souples et révisables avec le temps et d'entamer un processus de prise de décision ouvert et transparent, reconnu comme légitime et loyal par les parties prenantes, et de « haute qualité ». Enfin, donner un retour sur les décisions prises et à des moments clés du processus de prise de décision aux parties prenantes impliquées est souhaitable. Il est aussi rappelé que laisser des non-experts croire que la sécurité est l'absence de risque handicapé d'emblée la gouvernance.

Les acteurs économiques : quelle confiance ?

La place des acteurs industriels et économiques dans les questions de gouvernance des risques liés aux nanotechnologies est particulière. Producteurs et vendeurs des produits et substances sont concernés par l'exposition des travailleurs et consommateurs, ainsi que par les atteintes à l'environnement. Reach renverse la charge de la preuve, le producteur d'un produit étant supposé dorénavant prouver son innocuité ou fournir les conditions de sa mise en œuvre sans danger pour la santé et l'environnement. Les acteurs industriels peuvent aller au-devant de l'incertitude en prônant des bonnes pratiques volontaires et en coopérant avec les pouvoirs

naire sur les savoirs et les pratiques et non par des opinions.

● La **transparence** : les interventions sont retranscrites et mises en ligne. Tous les documents présentés lors des séances sont également mis en ligne sur le site du *Journal de l'environnement* et de Vivagora. À chaque séance, les participants remplissent un questionnaire d'évaluation.

Le Cnam est responsable de l'organisation du débat et de son déroulement. Les thèmes abordés sont proposés par le Cnam et débattus au sein du comité de pilotage². Huit forums auront été organisés en 2007 et 2008. Le premier forum introductif s'est déroulé le 28 juin 2007. Il a porté sur les modalités des débats. À l'issue de cette réunion, le comité d'organisation a souhaité que les débats soient centrés sur certains thèmes concrets. Les forums des 8 novembre et 6 décembre ont porté sur les ciments contenant du Ti₂

sous forme nanométrique et sur les cosmétiques incorporant des nanoparticules (principalement aussi du Ti₂). Le forum du 7 février 2008 a porté sur les nanotechnologies dans le secteur alimentaire. Par la suite, la réflexion s'est orientée sur les questions de gouvernance et de pilotage par la société civile, avec l'aide de l'association Vivagora et de la société Mutadis. La séance du 3 avril 2008 a eu pour thème : Quelle place pour la société civile dans la gouvernance du projet Minatec à Grenoble : certitudes et interrogations. Celle du 5 juin 2008 a porté sur la nanomédecine, notamment sur le projet Clinatex à Grenoble. La séance du 23 octobre 2008 sera consacrée à la protection des travailleurs exposés et celle du 4 décembre 2008 s'intéressera à la dimension européenne de ces sujets.

Le développement des nanotechnologies n'est pas un projet, ce n'est

pas de la science-fiction, c'est de la science-réalité. Il interpelle les professionnels de santé publique et de l'environnement et, de façon générale, toute la société. On peut le souhaiter ou le craindre, mais pour que les citoyens comprennent la portée de ces enjeux, il convient que les connaissances scientifiques soient rendues publiques, leur portée débattue de façon pluraliste, au fur et à mesure des avancées. La vigilance n'est pas qu'une affaire de spécialistes. Au terme de sa première année de fonctionnement, le Nanoforum a montré qu'il est possible de débattre sereinement et de rassembler des acteurs qui, certes, se connaissent, mais qui, en réalité, ont du mal à comprendre les logiques de fonctionnement des uns et des autres. Et sans cette compréhension, on laisse le champ libre aux rapports de force, aux procès d'intention et à la méfiance réciproque. ❖

1. Émanant d'instances publiques françaises comme l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset), le Comité de la prévention et de précaution (CPP) du ministère chargé de l'Environnement ou le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie (CCNE).

2. Comité de pilotage du Nanoforum du Cnam
Président : Jocelyne Boudot (direction générale de la Santé).
Organisation : Pr William Dab (Cnam), Dr Armelle George-Guiton (Cnam), Laurent Pitoun (*Journal de l'environnement*), Dorothee Benoit-Browaays (Vivagora)

1/Collège des administrations centrales : direction générale de la Santé, direction générale du Travail, direction de la Pollution et de la Prévention des risques environnementaux, direction générale de la Recherche et de l'Innovation, direction générale des Entreprises, direction générale de l'Alimentation, Centre d'analyse stratégique, secrétariat du Haut Conseil de santé publique.

2/Collège des personnalités qualifiées : Stéphane Baudé (Mutadis), José Cambou (FNE), Sonia Desmoulin (CNRS), François Ewald (OPP/Cnam), Stéphane Fontanell (OMNT), Éric Gaffet (CNRS), Gaëlle Guérive (WWF), Gilles Hériard-Dubreuil (Mutadis), Marie-Angèle Hermitte (CNRS), Claire Weill (IDDRI).

3/Les agences de sécurité sanitaire sont associées en fonction des thèmes (Afsset, Afssaps, Afssa, InVS...).

publics, responsables devant les citoyens. Pourtant, le questionnaire envoyé par l'Afset aux entreprises susceptibles d'employer des nanoparticules et nanomatériaux n'a eu qu'un faible taux de réponse (16 %) en France, alors qu'il atteint plus de 90 % en Allemagne dans des conditions similaires. Une instabilité de l'horizon réglementaire semble crainte par les acteurs.

Il reste par ailleurs très révélateur de cette crise de confiance que le « nano inside », souvent favorable sur les marchés extérieurs, a été abandonné sur le marché français.

Quelle profondeur donner aux débats sur les nanotechnologies ?

Le besoin de « débat » sur les nanotechnologies est un constat : mais le champ doit-il être mieux défini ?

Les risques sanitaires directement liés aux nanoparticules ne sont peut-être pas réellement l'objet d'un débat

L'environnement réglementaire concernant les précautions à prendre avant de mettre en circulation des substances chimiques évolue : Reach oblige les industriels à démontrer *a priori* l'innocuité de leurs produits, ce qui bouleverse leurs stratégies. Les débats courent toujours sur le fait de considérer que la définition actuelle de Reach couvre bien les nécessités liées aux nanoparticules ou si, pour des raisons diverses (la mise en place de protocoles particuliers par exemple), un cadre spécifique doit être adjoint. La France souhaite adapter la réglementation européenne en considérant les nanoparticules de synthèse comme des substances nouvelles puisque leurs propriétés le sont : cela suppose l'extension du périmètre du règlement (CE) n° 793/93 Reach aux nanomatériaux.

Mais les débats sur les voies du progrès sont attendus

Les questions concernant les nanotechnologies relèvent de champs complexes et culturels. Les divergences sur le « projet » implicite de ce progrès sont présentes dans les débats. L'histoire des OGM, auxquels les Français sont particulièrement sensibles, est révélatrice. Une défiance mobilisatrice forte concernant les OGM est celle d'un oligopole propriétaire de l'alimentation mondiale, de plus américain : cette peur a pris le relais des inquiétudes plus concrètes initiales sur les risques, mais conduit aussi maintenant à mettre en avant la recherche d'un autre fonctionnement socio-économique « souhaité » de l'agriculture. Par extension, l'homogénéisation des modes d'alimentation et ses conséquences se profilent en toile de fond. Les travaux de M. Fichler¹² lient l'individualisation

12. *Manger. Français, Européens et Américains face à l'alimentation* (Paris : éditions Odile Jacob, janvier 2008). Par Claude Fischler, directeur de recherches au CNRS, directeur au Centre d'études transdisciplinaires sociologie, anthropologie, histoire (CETSAH-EHESS et CNRS), et Estelle Masson. Sources : l'ouvrage, la table ronde de Futuribles, l'interview de Claude Fischler dans *Le Monde Hebdomadaire*, le résumé du site Ocha, commanditaire de l'étude pour le compte du CNIEL.

des comportements alimentaires et la perte des référents collectifs, à l'œuvre dans plusieurs sociétés dont les États-Unis, comme chemin certain vers l'obésité... Une forme de modèle très profond semble donc défendue. En sera-t-il de même pour les nanotechnologies ? Les dossiers passés plaident pour une gestion des avancées technologiques en tenant compte de façon élargie des sociosystèmes qu'elles induisent.

En 1999, les conseillers de M. Clinton affirmaient : « *le pays qui conduira la découverte et la réalisation des nanotechnologies aura un avantage considérable sur la scène économique et militaire pour les décennies à venir* ». Cette domination, bien que réaliste, est peu avouable. Pourtant, un projet politique d'amélioration de l'enseignement peut tout autant être présenté comme instrument de compétitivité et de concurrence ! Et l'on peut aussi dire que « *le pays qui conduira... aura un avantage dans le domaine des soins et de la santé de ses citoyens* ». Ce genre de message pourrait rétablir l'équilibre. En fait, il prête également le flanc à la critique : les sceptiques ne manquent pas de désigner là, si ce n'est un leurre, au moins des promesses bien éloignées de ce que tendent naturellement à proposer les marchés. Et les extrêmes ne sont pas loin. Aux États-Unis, un mouvement dit « transhumaniste » s'est saisi du potentiel que les nanotechnologies apportent dans la convergence biologique et neurologique pour revendiquer la capacité d'augmenter les capacités de l'homme, dans un élan techno-positiviste qui bouscule bien des réflexes éthiques et moraux ou religieux habituels. Un tel discours apparaît plutôt sectaire en France et presque discrédité. Aux États-Unis, il fait l'objet de débats organisés et nombreux aux conclusions très « pragmatiques »¹³.

Conclusion : pas de débat sans un effort important d'information sur ce qui est fait

La question de la gouvernance des nanotechnologies doit donc intégrer les différents registres d'une part, mais aussi l'histoire de chaque conscience publique. Cette histoire, différente suivant les sociétés, est susceptible de conduire à des situations bloquées comme celle qui prévaut en France pour les OGM. Le débat public n'en est pas une solution miracle sans précautions. En effet, dès lors que des croyances, des convictions spirituelles ou « fabriquées » comme telles sont convoquées dans le débat, elles n'ont guère de chance d'évoluer : les conversions sont rares.

La question du marquage des produits par exemple recèle un piège potentiel, déjà signalé pour les OGM : en l'absence de connaissances, elle offre la possibilité de la détermination de l'acheteur en fonction d'une conviction personnelle « anti » et « pro », sans choix informé.

La finalité de ce marquage devrait être de conduire le fabricant à expressément assumer la présence des nanomatériaux et d'une certaine façon permettre à

13. Voir les rapports par État des forums sur les limites d'utilisation des nanotechnologies, entre réparation et amélioration : http://www4.ncsu.edu/%7Epwhmds/final_reports.html

l'utilisateur d'en tenir compte dans ses usages. Ce deuxième point reste ambigu : la sécurité dans les usages sera-t-elle ainsi obtenue (sans information technique) ?

L'enjeu de l'information et de la participation du public est donc crucial : c'est sur leur absence que se creusent les mauvais procès. Il importe que la progression de l'action de la puissance publique soit transparente et montre ainsi à quelles orientations elle obéit. Les industriels doivent être associés sans naïveté à une démarche de gestion responsable des risques. Le programme « santé-environnement » issu du Grenelle de l'environnement¹⁴ met en priorité l'anticipation des risques et préconise les mesures suivantes : débat public sur les

risques santé à organiser par la Commission nationale du débat public (CNDP); déclaration obligatoire de la présence de nanoparticules dans les produits grand public dès 2008; bilan coûts-avantages systématique avant la mise sur le marché de produits contenant des nanoparticules ou des nanomatériaux dès 2008; assurer l'information et la protection des salariés à partir des résultats des études (toxicologiques et épidémiologiques) en cours. Il faut le réceptacle de ces informations : un portail d'information est absolument nécessaire. ❧

14. Voir http://www.legrenelle-environnement.fr/grenelle-environnement/IMG/pdf/Fiche_5.pdf

Liste des rapports publics concernant les risques liés aux nanomatériaux/nanotechnologies

Rapports publics français

- Rapport du Comité de la prévention et de la précaution : Nanotechnologies, nanoparticules : quels dangers, quels risques ? (mai 2006). http://www.ecologie.gouv.fr/IMG/pdf/Nanotechnologies_juin_2006.pdf
- Rapports Afsset
Les nanomatériaux : effets sur la santé de l'homme et sur l'environnement (juillet 2006). <http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/367611898456453755693572842048/nanomateriaux.pdf>
Les nanomatériaux : effets sur les travailleurs (juillet 2008). <http://www.afsset.fr/upload/bibliotheque/347346984913360382167252308169/afsset-nanomateriaux-2-avis-rapport-annexes.pdf>
- Rapport OPECST : Nanosciences et progrès médical (2004). <http://www.senat.fr/rap/r03-293/r03-293.html>
<http://www.assemblee-nationale.fr>
- Dossier CNRS <http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosnano/>
- Enjeux et risques liés aux nanomatériaux/nanotechnologies (séminaire inter-ministériel octobre 2006). <http://www.sante.gouv.fr/hm/dossiers/nanomateriaux techno/seminaire.pdf>

Avis éthiques français sur les nanotechnologies

- Les nanotechnologies : éthique et prospective industrielle (F. Roure/J.P. Dupuy - 2004). <http://www.cgm.org/themes/deveco/develop/nanofinal.pdf>
- Les nanotechnologies : risques potentiels, enjeux éthiques (rapport de l'OPCST après l'audition publique du 7 novembre 2006). <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i3658.asp>
- Avis du Comité d'éthique du CNRS (COMETS) « Enjeux éthiques des nanosciences et nanotechnologies » (octobre 2006). http://www.cnrs.fr/fr/presentation/ethique/comets/docs/ethique_nanos_061013.pdf
- Avis du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) sur les questions éthiques posées par les nanosciences, les nanotechnologies et la santé (février 2007). http://www.ccne-ethique.fr/francais/avis/a_096.htm

Avis de la Commission européenne

- Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (Scenih). Opinion on the appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies (28-29 septembre 2005, Scenih). http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenih/docs/scenih_o_003.pdf
 - The appropriateness of the risk assessment methodology in accordance with the Technical Guidance Documents for new and existing substances for assessing the risks of nanomaterials (21-22 juin 2007, Scenih). http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenih/docs/scenih_q_010.pdf
 - Opinion on the scientific aspects of the existing and proposed definitions relating to products of nanoscience and nanotechnologies (29 novembre 2007).
 - Scientific Committee on Consumer Products (SCCP). Opinion on the safety of nanomaterials in cosmetic products (mars 2008). http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_123.pdf
 - Avis du Groupe européen d'éthique des sciences et des nouvelles technologies (GEE) relatifs aux aspects éthiques de la nanomédecine (en anglais) Opinion on the ethical aspects of nanomedicine (janvier 2007). http://ec.europa.eu/european_group_ethics/activities/docs/opinion_21_nano_en.pdf
 - Recommandation de la Commission concernant un code de bonne conduite pour une recherche responsable en nanosciences et nanotechnologies (7 février 2008). <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:116:0046:0052:FR:PDF>
- ### Avis d'instituts étrangers
- Nanoscience and nanotechnologies : opportunities and uncertainties (Royaume Uni Royal Society, juillet 2004). <http://www.nanotec.org.uk/finalReport.htm>
 - Les nanoparticules : études et recherche (IRSST Québec). <http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/R-455.pdf>
<http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/R-558.pdf> (2e édition, avril 2008).