

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.