

AVIS

relatif à la sécurité des travailleurs lors de l'exposition aux nanotubes de carbone

7 janvier 2009

Considérant le rapport d'expertise annexé, élaboré par le groupe de veille sur les impacts sanitaires des nanotechnologies en réponse à la saisine du 16 juin 2008 du directeur général de la Santé, et compte tenu des recommandations déjà formulées par l'Afsset dans son rapport sur les risques au travail liés aux nanomatériaux du 11 juillet 2008, ainsi que par le Comité de la prévention et de la précaution dans son avis (Nanotechnologies, nanoparticules. Quels dangers, quels risques ?) publié en mai 2006,

Le Haut Conseil de la santé publique prend les résultats de cette expertise comme constituant un signe d'alerte majeur, justifiant la mise en place rapide de mesures de protection contre des expositions susceptibles d'induire un risque sanitaire sérieux pour les producteurs et utilisateurs de nanotubes de carbone.

En conséquence,

- le Haut Conseil de la santé publique invite le gouvernement à œuvrer au niveau européen afin que les nanoparticules soient considérées comme substances nouvelles et, à ce titre, soumises au plus vite à une procédure d'enregistrement, d'évaluation et, le cas échéant, d'autorisation reprenant les principes du dispositif REACH ;
- **le Haut Conseil de la santé publique recommande, dans l'attente, en vertu du principe de précaution, que la production des nanotubes de carbone et leur utilisation pour la fabrication de produits intermédiaires ou de produits de consommation et produits de santé soient effectuées dans des conditions de confinement strict visant à protéger les travailleurs d'une exposition lorsque ces activités présentent un risque d'aérosolisation et/ou de dispersion. Cette recommandation s'applique aux laboratoires de recherche utilisant les nanotubes de carbone.**

Par ailleurs, le Haut Conseil de la santé publique souligne les actions suivantes qu'il juge prioritaires :

1. Recommandations en termes de repérage des situations d'expositions potentielles et de nano-sécurité, en particulier pour les nanotubes de carbone

- 1.1 Identifier et recenser les populations de travailleurs susceptibles d'être exposés à chaque étape du cycle de vie des nanotubes de carbone, dans le but de la mise en œuvre d'une surveillance sanitaire. Cette disposition sera facilitée par l'obligation de déclaration d'emploi de nanoparticules dont le HCSP souhaite qu'elle soit effectivement édictée, comme prévu, dans le cadre de la loi issue du Grenelle de l'Environnement, ainsi que par l'obligation d'étiquetage des produits contenant des nanoparticules également prévue dans ce cadre.

- 1.2 Développer l'information des personnes concernées sur les risques et leur prévention ainsi que la formation associée, actions qui devraient tout particulièrement viser les CHSCT et les équipes de médecine du travail. Cela passe notamment par le balisage des locaux et/ ou les postes de travail concernés par l'emploi de nanotubes de carbone (Pictogramme Nano-Risques)
- 1.3 Inclure dans le « dossier sécurité » de toute entreprise productrice ou utilisatrice de nanotubes de carbone un volet « nano-sécurité » prenant en compte la totalité du cycle de vie des nanomatériaux dans l'établissement, depuis leur introduction sur les lieux de travail jusqu'à leur élimination. Cette disposition devrait également s'appliquer aux entreprises chargées de l'élimination des déchets issus de nanomatériaux.
- 1.4 Pour les substances contenant des nanotubes de carbone, demander à ce que la fiche de données de sécurité mentionne explicitement la présence de nanotubes de carbone, ainsi que la nécessité de mettre en œuvre des pratiques de précaution.
- 1.5 Organiser la traçabilité des expositions, à travers une fiche individuelle d'exposition telle qu'elle est définie dans le code du travail, destinée à faire partie du dossier médical de chaque personne potentiellement exposée.

2. Recommandations en matière de recherche sur la métrologie et les risques

Le Haut Conseil de la santé publique recommande le développement d'une recherche prioritairement dans les domaines suivants :

- 2.1 La métrologie des expositions aux nanotubes de carbone et autres nanoparticules. A cela devra être associée la constitution dès que possible d'une base de données sur les expositions.
- 2.2 L'évaluation et l'amélioration des procédés impliquant les nanotubes de carbone à leurs différentes étapes, et des équipements de protection collective et individuelle.
- 2.3 La constitution d'une cohorte des travailleurs potentiellement exposés aux nanoparticules, la priorité étant à ce jour de réaliser un recensement des personnes concernées et le recueil de toutes les données pertinentes permettant de caractériser leur exposition potentielle.
- 2.4 Le développement d'indicateurs biologiques d'exposition et de marqueurs précoces d'effets, afin de permettre, le cas échéant, la mise en œuvre d'un suivi médical adapté.
- 2.5 La toxicologie expérimentale pour une évaluation de la toxicité et du pouvoir cancérigène des nanotubes selon les différentes voies d'exposition. Actuellement, il paraît important d'étudier notamment le rôle de la taille, de la forme, de la rigidité, de la bio-persistance, du pouvoir de translocation.

Plus généralement, le Haut Conseil de la santé publique, conscient que les nanoparticules présentent des caractéristiques physico-chimiques très différentes et donc, vraisemblablement, également des propriétés toxicologiques différentes, recommande que soient renforcées la vigilance et la recherche sur les possibles effets sanitaires des différentes formes de nanoparticules.

Avis produit par le Collège, sur proposition du Groupe de veille sur les impacts sanitaires des nanotechnologies, après consultation de la Commission spécialisée sécurité sanitaire

Le 7 janvier 2009

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

Annexe

Rapport du Groupe de veille sur les impacts sanitaires des nanotechnologies relatif à la sécurité des travailleurs lors de l'exposition aux nanotubes de carbone du 29 octobre 2008

1. Objet de la saisine

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi le 16 Juin 2008 par le directeur général de la santé d'une demande d'avis sur :

- la validité des résultats et la pertinence de deux publications récentes¹ sur la toxicité des nanotubes de carbone et de celles de toute autre étude disponible sur le sujet ;
- l'intérêt de la mise en place de mesures de gestion de risque, notamment en termes de mesures de protection adaptées pour le travailleur ;
- la nécessité de recherches complémentaires sur ce type de matériau en précisant leur nature.

2. Méthode d'expertise

Le président du Haut Conseil de la santé publique a confié l'instruction du dossier au groupe de veille sur les impacts sanitaires des nanotechnologies rattaché au collège du HCSP. Cet avis a été rédigé à la lumière des connaissances acquises au 1^{er} septembre 2008. Il pourra donc évoluer en fonction de l'avancement des connaissances scientifiques nouvelles sur le sujet.

3. Analyse des données de la littérature sur la toxicité des nanotubes de carbone (NTC)

3.1. Expérimentations animales sur les nanotubes de carbone multifeuillets, visées par la saisine

Les deux publications citées en référence¹ mettent en évidence des effets toxiques de certains nanotubes de carbone (bruts, non purifiés) qui rappellent certains des effets observés avec l'amiante. Dans ces deux expérimentations menées chez la même lignée de souris², des NTC multifeuillets ont été directement mis au contact de cellules mésothéliales (injection intrapéritonéale d'une suspension traitée par sonication) connues comme étant les cibles privilégiées de la cancérogenèse induite par les fibres, notamment d'amiante.

Dans la première étude (Poland C.A. et al., 2008), qualifiée de préliminaire par les auteurs eux-mêmes, plusieurs échantillons de nanotubes de carbone multifeuillets, deux sous forme de fibres « longues et rectilignes » (24 % \geq 15 μ m pour un échantillon ; 84% \geq 15 μ m pour l'autre) entremêlées en torsades et deux sous forme de fibres courtes enchevêtrées (0 % > 15 μ m) ont été comparés à des fibres longues et courtes d'amosite (témoin positif) et des nanoparticules de noir de carbone. La réponse toxique a été évaluée à 24 heures par comptage des cellules inflammatoires et mesure de la concentration en protéines du lavage péritonéal (également effectué à 7 jours), puis par examen histologique de la cavité péritonéale au 7^e jour. Seules les fibres longues de nanotubes de carbone multifeuillets et d'amiante entraînent une réponse inflammatoire significative (élévation du nombre de polynucléaires et de la teneur en protéines du liquide de lavage péritonéal) et la formation de granulomes accompagnés de la présence de cellules géantes à l'examen histologique. De tels résultats peuvent constituer un signe d'alerte sur la cancérogénicité potentielle des nanotubes de carbone multifeuillets « longs et rectilignes » dans la mesure où l'induction d'une réaction inflammatoire précoce, persistante sur plusieurs jours et accompagnée de la formation de granulomes est un mécanisme observé avec des fibres d'amiante. Les auteurs indiquent que les facteurs éventuellement solubilisés

(notamment les métaux contenus dans les nanotubes de carbone et les endotoxines bactériennes) ne permettent pas d'expliquer la réponse inflammatoire différente entre les nanotubes de carbone multifeuillets longs et courts, et que les effets sont donc liés à la particule elle-même.

Dans la seconde étude (Takagi A. et al., 2008), une quantité identique (3 mg) de nanotubes de carbone multifeuillets (10^9 fibres de 1-20 μm dont 27,5 % > 5 μm de longueur) a été comparée à la crocidolite (10^{10} fibres), à des nanoparticules de fullerènes ou à la solution de méthylcellulose et Tween 80 servant de véhicule (témoins négatifs) dans des lots de 19 souris présentant un génotype de prédisposition au cancer (hétérozygotes pour le gène P53). Au terme d'un suivi sur la vie entière, seuls les lots exposés aux nanotubes de carbone multifeuillets et à la crocidolite présentent un pourcentage élevé de mésothéliomes (respectivement 87,5 % et 77,8 % à la 25^e semaine) incluant un large spectre de formes histologiques depuis des nodules de cellules atypiques jusqu'à des mésothéliomes invasifs de haut grade. Les auteurs postulent que le potentiel carcinogène des nanotubes de carbone multifeuillets est lié à leur forme de fibre ainsi qu'à leur biopersistance et n'écartent pas la contribution éventuelle des impuretés métalliques des nanotubes dans la genèse de ces tumeurs.

3.2. Les autres expérimentations *in vivo* sur la toxicité des nanotubes de carbone

Plusieurs expérimentations³ à court terme (quelques heures à quelques jours) sur le rongeur (rats et souris) ont montré que les nanotubes de carbone mono ou multifeuillets, administrés par voie intratrachéale ou par inhalation d'aérosols, entraînent une inflammation pulmonaire d'intensité variable selon les échantillons, transitoire ou persistante et associée à la formation de granulomes voire à une fibrose.

Dans une récente publication, Shvedova et al. (2008) ont administré des nanotubes de carbone simple paroi du commerce (0,8-1,2 nm de diamètre et 100-1 000 nm de longueur) à des souris C57BL/6, en utilisant deux voies d'exposition : inhalation en chambre (5mg/m³, 5h/jour, 4 jours) ou « aspiration » d'une suspension de particules déposée au niveau du pharynx (5, 10 ou 20 μg /souris). Dans les deux cas, une réaction inflammatoire précoce associée à un stress oxydatif a été mise en évidence par une analyse biochimique et cellulaire du liquide de lavage broncho-alvéolaire avec une hyperplasie des cellules de l'épithélium bronchiolaire et une fibrose interstitielle à l'examen histologique. De plus, l'exposition par inhalation était associée à une altération de la fonction respiratoire et une génotoxicité a été mise en évidence (mutations du gène *k-ras*). Fait notable, l'exposition par inhalation provoquait des réponses supérieures à celles de l'exposition par aspiration.

Ces résultats renforcent l'hypothèse d'une toxicité potentielle de nanotubes simple paroi du commerce après exposition par inhalation qui représente la voie de contamination de l'homme par ces particules.

3.3. Les données *in vitro*

3.3.1. Sur la réponse inflammatoire

De nombreuses études ont exploré la cytotoxicité de nanotubes de carbone mono ou multifeuillets dans une grande variété de types cellulaires (lymphocytes, kératinocytes, macrophages...). Si la plupart mettent en évidence une altération de la viabilité cellulaire en rapport avec un stress oxydant, aucune conclusion définitive en matière de caractérisation du potentiel toxique n'a pu être établie compte tenu de la grande diversité des caractéristiques physico-chimiques (tailles, teneurs en impuretés métalliques...) des nanotubes de carbone étudiés. Pour ce qui concerne plus particulièrement un potentiel toxique de type amiante, une étude récente⁴ visant à comparer les mécanismes de la réponse inflammatoire des cellules mésothéliales humaines normales ou malignes en culture, exposées à des nanotubes de carbone monofeuillets d'origine commerciale ou à la crocidolite, a mis en évidence une augmentation de la production de radicaux libres, notamment du radical hydroxyle hautement

réactif, de la mortalité cellulaire, des lésions de l'ADN et une activation dose dépendante de facteurs de transcription et de voies de signalisation susceptibles d'être impliquées dans la cancérogenèse, plus marquées pour la crocidolite que pour les nanotubes de carbone. Ces résultats suggèrent que l'amiante et les nanotubes de carbone sont susceptibles de partager des mécanismes d'action communs.

3.3.2. Sur la génotoxicité

Deux publications⁵ ont abordé l'étude d'effets génotoxiques, au moyen de systèmes *in vitro*, sur cultures cellulaires. Les deux études portaient sur des NTCs multiparois. Les résultats ont montré, pour une étude (Muller, Huaux et al., 2008), la production de micronoyaux sur cellules RLE immortalisées (NTCs : 98 % de carbone, traces de fer, de cobalt et d'aluminium ; diamètre de 20 à 50 nm). Dans l'autre étude (Muller, Decordier et al., 2008), des aberrations chromosomiques ont été observées (clastogénicité et aneuploïdie) sur cellules épithéliales humaines (MCF-7) après exposition aux nanotubes de carbone (98 % de carbone, traces de fer et de cobalt ; dimensions moyennes : diamètre : 11,3 nm, longueur : 0,7 µm). De plus, une étude *in vivo*, effectuée par Muller, Huaux et al. (2008), après injection intratrachéale chez le rat, démontre l'existence de micronoyaux dans les pneumocytes de type II isolés 3 jours après l'exposition.

On peut ajouter que l'étude de Muller, Huaux et al. (2008) a porté non seulement sur les échantillons « primitifs » mais aussi sur les échantillons dans trois situations expérimentales après chauffage à 600° C, à 2400° C et à 2400° C suivi d'un broyage. Le chauffage réduit l'activité et le broyage ultérieur restaure une partie. Ces différents échantillons ont été caractérisés par plusieurs méthodes analytiques déterminant la chimie globale, la chimie de surface, la surface spécifique, la production d'oxydants et les défauts de surface⁶. La comparaison entre les effets sur les cellules et les propriétés des particules a amené les auteurs à considérer que l'activité était dépendante des défauts de surface sur les particules.

Les résultats de ces travaux montrent des effets cellulaires comparables à ceux de l'amiante, qui suggèrent une génotoxicité potentielle de NTCs. Les conséquences, à plus long terme, dépendront de différents facteurs, incluant la nature des gènes présents dans les régions chromosomiques altérées, la capacité des cellules à survivre et à proliférer. Sur le plan des propriétés physico-chimiques, il est remarquable que les NTCs utilisés par Muller, Huaux et al. (2008) possèdent certaines propriétés physico-chimiques différentes de celles de l'amiante. En effet, à la différence des fibres d'amiante qui produisent des espèces radicalaires dérivées de l'oxygène *in vitro* (milieu acellulaire) en présence d'oxydants, une capture des dérivés est observée avec les NTCs utilisés dans ce travail, ce qui limite l'implication de ces espèces dans les effets observés.

3.4. Interprétation des résultats

Les deux études visées par la saisine ont été conçues pour déterminer les effets des nanotubes de carbone à court terme¹ et à long terme¹ en les comparant à ceux de l'amiante avec l'hypothèse d'un éventuel « effet fibre ». Seule la seconde est une étude de cancérogenèse qui utilise cependant une voie d'exposition non pertinente pour simuler l'exposition de l'homme (l'injection intrapéritonéale, qui vise à maximiser les effets sur les cellules mésothéliales) et qui devra être complétée par des études de cancérogenèse par inhalation. Les résultats observés montrent des similitudes avec les effets de fibres d'amiante. Ils suggèrent l'existence d'un danger cancérogène potentiel des nanotubes de carbone multifeuillets, et simple feuillet, qui nécessite des études complémentaires pour être conforté. En effet :

- la mise en évidence d'une réponse inflammatoire précoce et persistante sur plusieurs jours présentant certaines analogies avec celle induite par l'amiante (stress oxydant, voies de signalisation, formation de granulomes témoins d'une phagocytose contrariée des macrophages...) ne peut être considérée que comme un mécanisme susceptible de contribuer à une éventuelle cancérogenèse ;

- la mise en évidence d'effets inflammatoires précoces et persistants sur plusieurs jours, non tributaires des « produits de solubilisation » (en particulier des impuretés métalliques) et différents selon la longueur des nanotubes de carbone suggère la possibilité d'un « effet fibre » bien décrit pour l'amiante. Ces réponses biologiques ont été démontrées comme étant dépendantes non seulement des types de nanotubes mais aussi du mode de préparation des nanotubes de carbone. Ceci indique que chaque nanotube aura sa propre réactivité et sa propre toxicité ;
- le protocole d'injection intrapéritonéale utilisé dans ces expérimentations expose directement et de façon instantanée les cellules mésothéliales à de fortes concentrations de nanotubes de carbone, ce qui constitue des conditions non représentatives des voies d'expositions humaines, à savoir principalement l'inhalation. Aucune conclusion définitive ne peut donc être tirée en matière de risque cancérigène pour l'homme, en l'absence de données sur la bioaccumulation potentielle des nanotubes de carbone dans le poumon, notamment après exposition répétée aux concentrations susceptibles d'être rencontrées dans les atmosphères professionnelles ou autres, ainsi que sur leur aptitude à migrer des voies aériennes vers la plèvre ;
- la mise en évidence d'un excès de cancers dans un modèle animal rendu sensible (souris mutée pour le gène P53) est actuellement considérée comme un moyen de dépistage rapide du danger potentiel, permettant notamment de minimiser le nombre des animaux à mettre en œuvre pour déceler un effet cancérigène. De tels résultats ne peuvent être simplement extrapolés pour caractériser à eux seuls un danger cancérigène, en l'absence de données mécanistiques (métaboliques, mécanismes de génotoxicité et de réparation...). Cependant, les premières publications sur la génotoxicité potentielle des nanotubes de carbone à l'aide de tests *in vitro* montrent qu'ils ont la capacité d'induire des lésions de l'ADN comparables à celles provoquées par l'amiante.

Au bilan, les deux expérimentations citées en référence suggèrent et vont dans le sens d'un effet « fibre » bien décrit pour l'amiante et certaines fibres artificielles. Compte tenu des limitations énumérés ci-dessus (modèles expérimentaux, voies d'administration, doses, caractéristiques des nanotubes de carbone...), elles sont indicatives d'un danger, mais ne peuvent être considérées comme démontrant un risque cancérigène pour l'homme.

La représentativité des échantillons utilisés dans les expérimentations, par rapport à la diversité des produits manufacturés ou développés dans les laboratoires de recherche, nécessite une attention particulière, afin de pouvoir extrapoler les observations dans un cadre plus général. Parallèlement, l'incidence des traitements subis par les échantillons destinés, soit à les rendre utilisables dans les expérimentations (méthodes de dispersion, de sélection de taille par exemple), soit à identifier un rôle de facteurs intrinsèques (éléments adsorbés, charge de surface...), sur leurs caractéristiques physiques et physico-chimiques, doit être analysée. À ces fins, la collaboration entre des équipes de biologistes, de chimistes et de physico-chimistes doit être fortement encouragée.

Les études expérimentales effectuées dans différents laboratoires, à partir de plusieurs systèmes d'évaluation et portant sur différents types d'échantillons, constituent cependant un signe d'alerte majeur, justifiant la mise en place de mesures de protection des utilisateurs contre les expositions potentielles.

4. Intérêt des mesures de gestion de risque et des mesures de protection adaptées pour le travailleur

Considérant le rapport de l'Afsset (juillet 2008) « Les nanomatériaux et sécurité au travail » qui fait un état des lieux approfondi des connaissances actuelles :

- sur les travailleurs potentiellement exposés en France et au niveau international ;

- sur l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux en général : identification des dangers, évaluation de l'exposition, évaluation des risques ;
- sur la protection des travailleurs exposés : synthèse des guides de bonnes pratiques et performance des moyens de protection ;
- sur les aspects réglementaires et les recommandations de bonnes pratiques en introduisant un principe de « nano-sécurité ».

Considérant les recommandations en termes de bonnes pratiques de travail de l'Institut national de recherche et de sécurité qui préconise des dispositions de confinement strict pour la production des nanotubes de carbone,

Considérant le rapport du Comité de prévention et de précaution de 2006 qui recommande d'introduire aux postes de travail où sont manipulées les nanoparticules un ensemble de dispositions protégeant les travailleurs, sans attendre la mise en évidence de la toxicité ou de l'innocuité des différentes nanoparticules,

Considérant que l'état des connaissances et des techniques ne permet pas aujourd'hui de proposer une technique simple, robuste, standardisée et utilisable en routine pour évaluer l'exposition des personnes aux nanotubes de carbone, ni de proposer des valeurs indicatives de limites d'exposition,

Considérant les propositions chiffrées de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) faites par l'Institut britannique de standardisation (BSI) en 2008⁷,

Considérant qu'il n'existe pas de dispositif réglementaire spécifique aux nanoparticules, en dehors de celui qui traite de la prévention du risque chimique en général,

Considérant qu'il y a une obligation d'identifier les dangers, d'évaluer les risques et de les réduire au maximum (substitution, nouveau procédé, etc.),

le Haut Conseil de la santé publique émet les recommandations suivantes :

A. Recommandations en termes de repérage des situations d'expositions potentielles

A.1 Outre l'identification des situations d'expositions potentielles dans l'industrie de production des NTC, où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des aérosols de NTC (à des concentrations qui dépendront du procédé et des moyens de protection mis en œuvre), il importe dès maintenant de se préoccuper de toutes les autres situations d'exposition possibles. Ceci inclut en premier lieu les unités de recherche qui travaillent sur les NTC, ainsi que les unités et industries d'« aval », où le nombre de personnes peut être beaucoup plus élevé : fabrication d'articles avec des NTC, usinage de ces articles et leur vieillissement, incluant leur devenir en fin de cycle (déchets). Plus spécifiquement, il est important de déterminer leur libération potentielle et dans quelle proportion, à partir d'un matériau et/ou d'un produit comportant des NTC, en fonction des liants et du type de travaux effectués. Ceci dépasse en outre le cadre des travailleurs, et peut concerner la population générale, dès lors que des articles contenant des NTC sont mis sur le marché.

A.2 De façon générale, il importe d'identifier et de recenser les populations de travailleurs susceptibles d'être exposées à chaque étape du cycle de vie : production, intégration, utilisation et fin de vie (filières).

B. Recommandations en termes de nano-sécurité, en particulier pour les nanotubes de carbone

B.1 Appliquer les principes de bonnes pratiques définis par l'Afsset (rapport sur les risques au travail liés aux nanomatériaux, 11 juillet 2008) : élaboration et mise en œuvre d'un programme de nano-sécurité, désignation d'un référent spécifique « sécurité nanoparticules », contrôle de la

mise en œuvre des mesures de prévention, programmation de moyens et de méthodes d'élimination efficaces en cas de dispersion accidentelle ou non de nanoparticules. On peut rappeler également les grands principes de prévention du risque chimique tels qu'ils sont indiqués dans le Code du travail (substitution, protections collectives, organisation du travail, protections individuelles, formation du personnel).

B.2 Appliquer des mesures de confinement strict visant à protéger les travailleurs d'une exposition aux nanotubes de carbone, que ce soit dans l'industrie de production et/ou, dans les laboratoires de recherche, dans les situations présentant un risque significatif d'aérosolisation et/ou de dispersion (utilisation des équipements de protection préférentiellement collective sinon individuelle, séparation des locaux d'expérimentation des bureaux). Il est également important de prévoir dès à présent une protection des travailleurs mettant en œuvre des produits ou articles contenant des NTC (utilisateurs, ouvriers chargés de l'usinage de tels produits ou articles).

B.3 Développer l'information des personnes concernées sur les risques et leur prévention ainsi que la formation associée.

B.4 Inclure dans le dossier « sécurité » de l'établissement public ou privé un volet « nano-sécurité » prenant en compte la totalité du cycle de vie des nanomatériaux dans l'établissement, depuis leur introduction sur les lieux de travail jusqu'à leur élimination.

B.5 Limiter le nombre de personnes potentiellement exposées et baliser les locaux et/ou les postes de travail (pictogramme nano-risques).

B.6 Organiser la traçabilité des expositions, à travers une fiche d'exposition telle qu'elle est définie dans le Code du travail, destinée à faire partie du dossier médical de chaque personne potentiellement exposée. Pour les substances contenant des nanotubes de carbone, demander à ce que la fiche de données de sécurité mentionne explicitement la présence de nanotubes de carbone, ainsi que la nécessité de mettre en œuvre des pratiques de précaution.

C. Recommandations de portée générale

C.1 Recommander aux instances compétentes d'organiser rapidement le suivi de la mise en œuvre par les organismes de recherche et les entreprises du guide de bonnes pratiques de l'Afsset.

C.2 Renforcer la recherche et l'expertise permettant à terme l'établissement d'une norme « nano » garantissant la protection des travailleurs et de l'environnement (développement d'une action proactive française dans ce domaine auprès des instances internationales de normalisation).

C.3 Mettre en place une veille proactive pour l'adaptation du dispositif de prévention en fonction de l'évolution des connaissances.

5. Recherches complémentaires nécessaires à promouvoir sur ce type de matériau et la nature de ces recherches

Considérant les recherches actuellement financées par l'Agence nationale de recherche à travers le programme santé-environnement/santé-travail dont certaines portent sur la toxicité des nanotubes de carbone,

Considérant les recherches financées au niveau européen dans le cadre des 6^e et 7^e programmes cadres «recherche et développement technologique» (PCRD),

Considérant le rapport de l'Afsset de juillet 2008,

Les recommandations d'actions suivantes sont émises par le Haut Conseil de la santé publique :

1. Développer des recherches en métrologie des expositions aux nanotubes de carbone et autres nanoparticules et constituer dès que possible une base de données sur les expositions.
2. Soutenir la recherche pour le développement de procédés « propres » ainsi que pour l'évaluation et l'amélioration des équipements de protection collective et individuelle.
3. Inciter à la constitution d'une cohorte des travailleurs potentiellement exposés aux nanoparticules, la priorité étant à ce jour de réaliser un recensement des personnes concernées et le recueil de toutes les données pertinentes permettant de caractériser leur exposition potentielle.
4. Soutenir la recherche sur des indicateurs biologiques d'exposition et des marqueurs d'effets, afin de permettre, le cas échéant, la mise en œuvre d'un suivi médical adapté.
5. Soutenir les recherches en toxicologie expérimentale pour une évaluation de la toxicité et du pouvoir cancérogène des nanotubes selon les différentes voies d'exposition. Actuellement, il paraît important de définir le rôle de la taille, de la forme, de la rigidité, de la bio-persistance, du pouvoir de translocation...
6. Soutenir la veille scientifique active développée par l'Afsset et l'Observatoire des micro et nanotechnologies (OMNT).

Références

¹ C.A. Poland et al., Carbone nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nature Nanotechnology*, published on line 20 may 2008.

A. Takagi et al., Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *J. Toxicol. Sci.*, vol. 33 : n° 1, 105-116, 2008.

² Souris C57BL/6.

³ Lam C.W., James J.T., McCluskey R., Hunter R., Pulmonary toxicity of single wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicol. Sci.*, 2004, 77, 126-134.

Muller J., Huaux F., Moreau N. et al., Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2005, 207, 221-231.

Shvedova A.A., Kisin E.R., Merer R. et al., Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2005, 289, L698-L708.

Warheit D.B., Laurence B.R., Reed K. et al., Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. *Toxicol. Sci.*, 2004, 77, 117-125.

Shvedova A.A., Kisin E.R., Murray A.R., Johnson V.J., Gorelik O., Arepalli S., Hubbs A.F., Mercer R.R., Keohavong P., Sussman N., Jin J., Stone S., Chen B.T., Deye G., Maynard A., Castranova V., Baron P.A., and Kagan V.E., Inhalation vs. aspiration of single-walled carbon nanotubes in C57BL/6 mice : inflammation, fibrosis, oxidative stress and mutagenesis. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2008, 295, L552-65.

⁴ Pacurari M., Yin X.J., Zhao J., Ding M., Leonard S.S., Schwegler-Berry D., Ducatman B.S., Sbarra D., Hoover M.D., Castranova V., Vallyathan V., Raw single-wall carbon nanotubes induce oxidative stress and activate MAPKs, AP-1, NF-KappaB and Akt in normal and malignant human mesothelial cells. *Environ. Health Perspect.*, 2008, 116, 1211-7.

⁵ Muller J., Huaux F., Fonseca A., Nagy J.B., Moreau N., Delos M. et al., Structural defects play a major role in the acute lung toxicity of multiwall carbon nanotubes : Toxicological aspects. *Chem. Res. Toxicol.*, 2008, 21, 1698-705.

Muller J., Decordier I., Hoet P.H., Lombaert N. Thomassen L., Huaux F. et al., Clastogenic and aneugenic effects of multi-wall carbon nanotubes in epithelial cells. *Carcinogenesis*, 2008, 29, 427-33.

⁶ Fenoglio I., Greco G., Tomatis M., Muller J., Raymundo-Pinero E., Beguin F. et al., Structural defects play a major role in the acute lung toxicity of multiwall carbon nanotubes : Physicochemical aspects. *Chem. Res. Toxicol.*, 2008, 21, 1690-7.

⁷ Document BSI "PD 6699-2 : 2007 Nanotechnologies – Part 2 : Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials".