

Des risques avérés aux risques suspectés : particules atmosphériques et nanoparticules manufacturées

Par Francelyne MARANO

Professeur émérite Université de Paris, Haut Conseil de la santé publique

La place de la recherche en environnement-santé est essentielle, car elle doit permettre de comprendre des relations particulièrement complexes entre les expositions multiples, à faibles doses, et donc difficiles à caractériser, et des pathologies survenant souvent à distance des expositions. Elle est nécessairement pluridisciplinaire, ce qui implique des efforts de dialogue entre les communautés : physico-chimistes, métrologistes, épidémiologistes, toxicologues, cliniciens ou encore spécialistes des sciences humaines. L'analyse de l'évolution au cours du XX^e siècle des connaissances sur les effets sanitaires des particules, d'abord dans les mines, puis dans l'atmosphère au cours des multiples épisodes de pollution et, enfin, de leurs effets chroniques, met en évidence le fait que c'est la conjonction de toutes ces données qui a conduit les pouvoirs publics nationaux et internationaux à réglementer et à agir. Elles ont permis une accélération des recherches portant sur les effets sanitaires des nanoparticules manufacturées au début du XXI^e siècle. Mais elles marquent aujourd'hui le pas, étant confrontées à la complexité des nanomatériaux et à la difficulté de réalisation des études épidémiologiques. Les autorités sanitaires sont dès lors confrontées à un problème difficile : comment gérer le risque en condition d'incertitude scientifique ?

Introduction

C'est à travers les différents épisodes aigus de pollution atmosphérique d'origine anthropique de la première moitié du XX^e siècle, en particulier l'épisode dramatique du « smog » photochimique de Londres en décembre 1952 avec ses 12 000 morts et ses 150 000 hospitalisations pour troubles respiratoires, que la prise de conscience de l'impact sanitaire des polluants atmosphériques, dont les « fumées noires », a émergé (Bell *et al.*, 2004). Ces dernières étaient constituées de particules provenant essentiellement de la combustion du charbon pour le chauffage et des échappements des véhicules, une agrégation de particules fines (< 1 µm) et ultrafines (≤ 0,1 µm). Associées aux gaz polluants, le dioxyde de soufre et le dioxyde d'azote émis par les transports et les usines, elles formaient un mélange délétère pour les populations les plus fragiles : enfants, personnes âgées ou atteintes de maladies respiratoires et cardiovasculaires. À la suite de cet épisode, l'analyse conjointe des observations des cliniciens et des mesures encore embryonnaires des polluants, tels que le SO₂ et les fumées noires, a été une des

premières alertes sur l'impact sanitaire de la pollution de l'air. Depuis, de nombreuses autres études épidémiologiques ont suivi, menées en parallèle des recherches portant sur les mécanismes d'action biologique, et ont conduit plus de cinquante ans après à considérer la pollution de l'air, surtout particulaire, comme un risque avéré nécessitant de développer des mesures de prévention nationales et internationales.

Cependant, à l'orée du XXI^e siècle, l'accumulation des connaissances sur les particules fines et ultrafines atmosphériques a eu une autre conséquence plus inattendue. Elle a été à l'origine du questionnement sur la toxicité des nanoparticules, dont l'usage se développait à grande vitesse avec l'essor des nanotechnologies, et cela avant même de disposer d'une quelconque donnée épidémiologique ou expérimentale. La communauté scientifique des toxicologues de l'environnement a été la première à se mobiliser, considérant qu'une nouvelle technologie, aussi prometteuse soit elle, ne pouvait plus se développer sans une rigoureuse évaluation de son impact sur l'homme et sur l'environnement. Cette alerte a été lancée il y a près

de vingt ans par des toxicologues du domaine des aérosols pouvant être émis en milieu professionnel (Donaldson *et al.*, 2004 ; Oberdorster *et al.*, 2005). Depuis, si plus de 10 000 publications ont concerné la nanotoxicologie, seulement vingt-sept études épidémiologiques ont été publiées. On peut regretter en outre le manque d'études longitudinales présentant une bonne caractérisation des expositions pour mettre en évidence des effets sanitaires potentiels (Schulte *et al.*, 2019). Il est donc toujours difficile d'évaluer le risque d'une exposition aux nanomatériaux pour l'homme et pour l'environnement ; *a fortiori*, de nombreuses incertitudes subsistent tant au regard de leur métrologie que de leurs effets biologiques. On reste ici dans le domaine des « risques suspectés » pour lesquels des connaissances sont encore nécessaires, mais où le principe de précaution doit pouvoir s'appliquer selon la situation.

Des mines de charbon aux particules atmosphériques fines : des risques sanitaires avérés

Les médecins du travail avaient constaté, dès le début du XX^e siècle, la relation existant entre l'exposition des mineurs aux poussières de charbon et le développement chez eux de pathologies respiratoires. Mais c'est seulement à la fin de ce même siècle que des chercheurs ont démontré que ce sont à la fois les particules de carbone et celles de silice (quartz) qui provoquent des réponses biologiques conduisant au développement d'une pneumoconiose (Donaldson et Borm, 2007). Il a fallu donc près de cent ans pour comprendre les mécanismes biologiques, cellulaires et moléculaires, une compréhension qui a permis d'établir clairement la relation causale entre l'exposition aux poussières de charbon et ses effets sanitaires avérés. Cet exemple illustre bien les difficultés à surmonter et le temps souvent long nécessaire pour arriver à démontrer qu'une exposition environnementale est clairement associée à une pathologie.

Ce sont les recherches sur les expositions aux particules en milieu professionnel qui ont servi de base au développement des études d'abord sur les particules atmosphériques, puis sur les nanoparticules manufacturées. Un concept très important a émergé dans les années 1980, celui de la surcharge pulmonaire (*overload*), c'est-à-dire le fait que des poussières peu toxiques mais inhalées pendant de longues périodes et en quantité plus ou moins importante, pouvaient être, selon les individus, à l'origine de pathologies pulmonaires chroniques par accumulation et persistance de ces poussières dans les tissus. Des mécanismes moléculaires affectent alors le poumon quand les processus d'élimination (clairance) sont dépassés ou ne sont pas suffisamment efficaces. L'accumulation de particules ne conduit pas immédiatement à une pathologie, la question de leur bio-persistance est alors centrale. Elles sont à l'origine d'une réponse biologique qui peut devenir chronique, la réponse inflammatoire. C'est elle qui est responsable sur le long terme de l'apparition d'une fibrose pulmonaire caractéristique de la silicose, ou de l'asbestose, quand ce sont des fibres d'amiantes qui se sont accumulées. Enfin, elle peut être associée au développement d'un cancer (Donaldson et Borm, 2007).

Cependant, même si l'expérience acquise en matière d'exposition professionnelle aux poussières industrielles a été très utile pour le développement des recherches sur les particules atmosphériques et sur leurs effets sanitaires, elle ne peut être transposée directement en environnement général. En effet, l'évaluation des risques y est beaucoup plus complexe, car ils sont plus diffus, plus difficiles à caractériser et concernent des populations plus hétérogènes. Il s'agit de risques individuels faibles mais subis et qui touchent la totalité de la population, avec des impacts sanitaires finalement importants. Les épisodes de pollution atmosphérique aiguë de la première moitié du XX^e siècle avaient déjà bien alerté sur les risques sanitaires associés aux particules, il a fallu pourtant plusieurs décades pour que les études épidémiologiques soient considérées comme suffisamment convaincantes pour entraîner l'élaboration de réglementations spécifiques. La première étude aux résultats non contestés car portant sur un très large périmètre – six grandes villes américaines alors largement polluées – est celle de Dockery *et al.* (1993). Elle a montré qu'une augmentation de 10 µg/m³ de la pollution annuelle particulaire était responsable d'une augmentation de 1,4 % de la mortalité. Elle a été suivie de nombreuses autres études réalisées aux États-Unis et en Europe, lesquelles ont permis de démontrer l'impact de la pollution atmosphérique, et tout particulièrement des particules atmosphériques fines (PM2.5)⁽¹⁾, sur la mortalité et la morbidité respiratoire, mais surtout cardiovasculaire (Pope *et al.*, 2004 ; Pelluci *et al.*, 2009). Certaines d'entre elles ont conduit le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) à classer les particules diesel ainsi que la pollution atmosphérique comme « cancérigènes certains »⁽²⁾. La dernière grande étude européenne, APHEKOM, a été coordonnée par l'Institut de veille sanitaire (aujourd'hui dénommé Santé publique France, SpF). L'évaluation de l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique dans vingt-cinq grandes villes européennes montre que l'espérance de vie pourrait augmenter jusqu'à 22 mois pour les personnes âgées de 30 ans et plus (en fonction de la ville et du niveau moyen de pollution), si les niveaux moyens annuels de PM2,5 étaient ramenés au seuil de 10 microgrammes par mètre-cube, la valeur guide préconisée par l'OMS (Pascal *et al.*, 2013) (voir la Figure 1 de la page suivante). Du point de vue économique, le respect de cette valeur guide se traduirait par un gain d'environ 31,5 milliards d'euros correspondant à la diminution des dépenses de santé, du coût de l'absentéisme, et des coûts associés à la perte de bien-être, de qualité et d'espérance de vie (Chanel *et al.*, 2016). L'étude la plus récente de SpF (publiée en 2021) évalue à 40 000 morts anticipées par an les conséquences sanitaires de la pollution par les PM2.5, un impact lié principalement à la pollution de fond plus qu'aux pics de pollution⁽³⁾.

(1) PM2,5 : particules atmosphériques dont le diamètre aérodynamique est égal ou inférieur à 2,5 micromètres. Elles comprennent la fraction ultrafine (PM1, PM0,1). Elles sont actuellement mesurées par les réseaux de surveillance de la qualité de l'air.

(2) <https://www.who.int/about/iarc/fr>

(3) <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/pollution-et-sante/air/articles/pollution-atmospherique-quels-sont-les-risques>

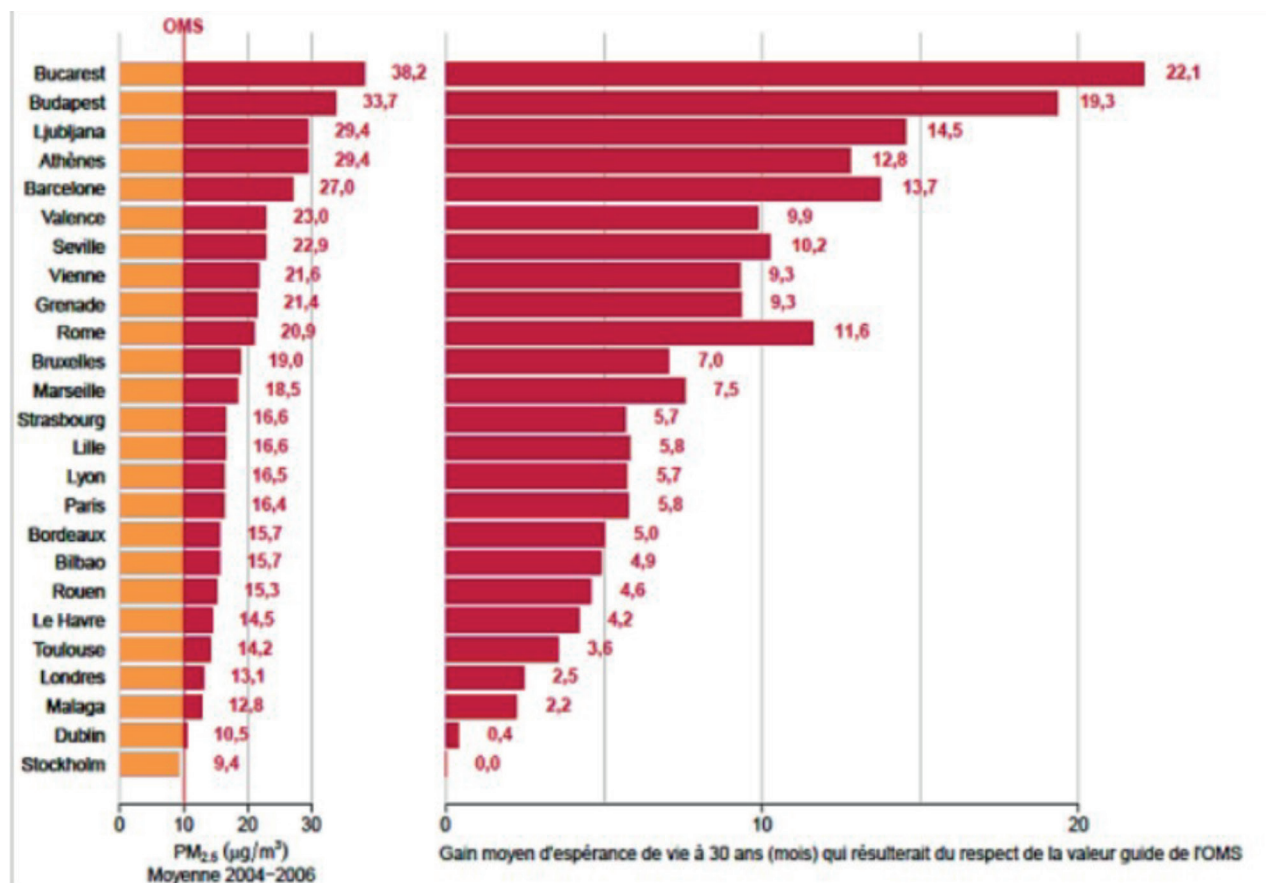


Figure 1 : Gain moyen d'espérance de vie (en mois) à l'âge de 30 ans dans les 25 villes du projet Aphekom si les niveaux moyens annuels de particules fines (PM_{2,5}) étaient ramenés à 10 microgrammes par mètre-cube (la valeur guide préconisée par l'OMS) (d'après l'Institut de veille sanitaire – Résumé des résultats du projet Aphekom 2008-2011).

Si les données épidémiologiques sont actuellement incontestées, c'est aussi parce qu'elles ont été confortées par les très nombreuses études expérimentales sur des cultures cellulaires, chez l'animal de laboratoire, et même des études d'exposition de volontaires sains ou asthmatiques (Borm et Donaldson, 2007 ; Marano *et al.*, 2007 ; Marano, 2010). Elles ont pu établir clairement les déterminants des effets biologiques et les mécanismes d'action des particules diesel, puis des particules atmosphériques de diverses provenances. Ces particules s'accumulent dans les poumons en entraînant un épaississement et un remodelage de la paroi des bronchioles, comparables aux observations faites chez les fumeurs ou les mineurs (Churg *et al.*, 2003). Elles amplifient la réponse allergique (Diaz-Sanchez *et al.*, 1997). Elles peuvent être internalisées dans les épithéliums respiratoires bronchiques et alvéolaires et induire une réponse inflammatoire *via* la production de cytokines⁽⁴⁾. Le rôle du stress oxydant a été pointé ainsi que l'importance des métaux et des molécules organiques adsorbés sur les PM_{2,5} (Marano *et al.*, 2007 ; Samet et Ghio, 2007). La question du franchissement des barrières biologiques, alvéolo-capillaire, hématoencéphalique et placentaire est toujours en débat, bien que les arguments scientifiques soient de plus en plus nombreux pour la conforter (Nemmar *et al.*, 2004 ; Bové *et al.*, 2019).

(4) Les cytokines sont des protéines sécrétées par les cellules épithéliales et sont responsables de la réponse inflammatoire.

Ces recherches ont donné des explications causales aux études épidémiologiques et ont conduit progressivement les pouvoirs publics, aux échelles nationale et internationale, à considérer que la pollution atmosphérique, et tout particulièrement celle induite par les particules fines, constituait un « risque avéré » pour la santé des populations exposées et qu'il fallait donc agir pour les en protéger au travers d'une démarche de prévention. Cette prise de conscience tardive a conduit au développement des réseaux de mesure de la qualité de l'air (AASQA)⁽⁵⁾, à l'adoption de réglementations de plus en plus contraignantes pour les industriels, que ce soit en matière de contrôle des émissions d'usine ou de conception de véhicules moins polluants, et aux restrictions actuelles de la circulation en ville avec la mise en place des zones à faibles émissions (ZFE).

Les nanoparticules manufacturées : des risques sanitaires suspectés

Le domaine des nanotechnologies s'est développé de façon extrêmement rapide ces deux dernières décennies, et cela a conduit les autorités sanitaires à se poser la question de l'exposition humaine et environnementale à ces nouveaux matériaux (nanoparticules, nanotubes) à la lumière

(5) AASQA : Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air réunies au sein de la fédération Atmo France.

des crises sanitaires du XX^e siècle, en particulier celle de l'amiante. La définition donnée à ces matériaux par la Commission européenne (recommandation 2011/696/UE) est la suivante : « on entend par nanomatériau un matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins 50 % des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 et 100 nanomètres ⁽⁶⁾ ». Depuis, les experts et les ONG demandent sa révision en considérant qu'elle n'est pas conforme à la situation réelle en termes de taille et de pourcentage dans les poudres !

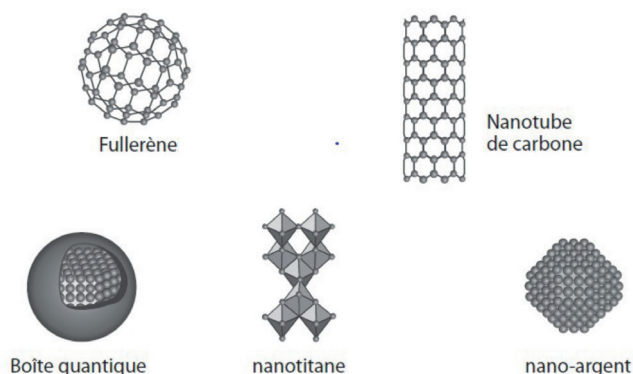


Figure 2 : Les nanoparticules peuvent présenter des formes très variées. Le schéma ci-dessus montre quelques-unes de ces formes : en sphère (fullerènes et boîtes quantiques), en tube (nanotubes) ou en cristaux (nanotitane et nanoargent) (d'après MARANO F. (2016), *Faut-il avoir peur des nanos ?*, aux Éditions Buchet-Chastel).

S'ils se rapprochent par leurs dimensions des particules atmosphériques ultrafines (PM_{0,1}), les nanomatériaux manufacturés sont de composition chimique et de formes bien définies et très variées, à la différence des particules non intentionnelles (voir la Figure 2 ci-dessus), et ont des applications extrêmement larges. La France a été le premier pays en Europe à mettre en place une obligation de déclaration de la fabrication et de l'utilisation des nanomatériaux par les industriels : il s'agit du registre R-Nano géré par l'Anses depuis 2013 ⁽⁷⁾. La toxicologie a joué un rôle primordial dans le déclenchement d'une « alerte » sur les effets biologiques potentiellement néfastes des nanoparticules (pour une revue, voir Lhamani *et al.*, 2010). En effet, les études épidémiologiques étaient difficiles à mettre en œuvre en l'absence de données suffisantes sur les expositions et en raison du peu de clarté sur l'utilisation industrielle de ces nanotechnologies. Les recherches se sont grandement focalisées sur le rôle des propriétés spécifiques (taille, réactivité de surface, composition chimique, solubilité...) des nanoparticules dans les réponses apportées au plan biologique et sur leurs interactions avec des molécules du vivant, telles que les protéines, les lipides ou les acides nucléiques. Ce sont ces propriétés et la capacité particulière des nanoparticules à adsorber les molécules

biologiques (corona) qui conditionnent leurs interactions avec le vivant. La question du transfert des nanoparticules et du passage des barrières biologiques (cutanée, pulmonaire, intestinale, hémato-encéphalique, placentaire), ainsi que de leur capacité d'accumulation et de biopersistance dans divers organes internes, tels que le foie, le rein ou les organes génitaux, est actuellement primordiale, car les réponses apportées vont grandement déterminer leurs conditions d'utilisation (Riediker *et al.*, 2019). Les données récentes sur le passage de la barrière intestinale et l'apparition de lésions préneoplasiques de la muqueuse intestinale après exposition par voie orale à l'additif alimentaire E171 (NP TiO₂) chez le rat (Bettini *et al.*, 2017) ont conduit à un moratoire en France sur l'utilisation de cet additif qui était autorisé depuis plus de cinquante ans. Des agences nationales, comme l'Anses en France, des comités européens (SCHENNIR) et internationaux (OCDE) travaillent sur des stratégies d'évaluation des nanoparticules, en particulier dans le cadre de l'application du règlement REACH (Registration, Evaluation, Autorisation and Restriction of Chemicals). Elles soulignent la nécessité d'une caractérisation physico-chimique très soignée des nanomatériaux utilisés pour les évaluations toxicologiques, l'importance des matériaux de référence (*benchmarks*) permettant des comparaisons et 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. Alors que les autorités réglementaires avaient tout d'abord considéré que l'évaluation du danger des nanoparticules pouvait se faire selon les mêmes méthodes que celles définies pour les produits chimiques par le règlement REACH, la pression des scientifiques et les découvertes fondamentales sur leurs propriétés particulières ont conduit à un changement d'attitude de ces autorités. En effet, de nombreuses publications montrent qu'à composition chimique identique, la taille de la particule joue un rôle déterminant dans la toxicité et que des propriétés particulières étaient associées à l'échelle « nano ».

Conclusion

L'analyse de l'impact des activités humaines sur la santé, depuis le début de l'exploitation des mines de charbon jusqu'aux nanotechnologies, montre que l'on est passé d'une phase de constat et d'action *a posteriori* à une logique de prévision qui reste encore trop insuffisamment mise en œuvre. Elle pose aussi la question de la gestion du risque en situation d'incertitude, une question que les autorités sanitaires nationales comme internationales n'ont toujours pas résolue.

Dans le domaine des risques technologiques émergents, le rôle de la recherche est déterminant pour une évaluation en amont des dangers potentiels desdites technologies pour la santé humaine et l'environnement et celle-ci devrait intervenir le plus rapidement possible sans attendre que

(6) Le nanomètre (nm) correspond au milliardième de mètre.

(7) <https://www.r-nano.fr/>

des dommages apparaissent. Cette approche, qui intègre une démarche de précaution et qui tend à promouvoir une évaluation de risques en condition d'incertitude, correspond à un changement de paradigme. Les protocoles classiques y sont mal adaptés et les experts qui œuvrent au niveau réglementaire ont encore du mal à les intégrer. Le chemin à parcourir reste donc encore important, et la position des chercheurs et des experts, face à l'opinion publique et aux décideurs, est souvent inconfortable, car ils doivent pouvoir faire accepter que l'incertitude est intrinsèque à la recherche, mais qu'elle ne doit pas empêcher la prise de décision. Cependant, il existe une demande sociale forte, et l'acceptation par le public des développements technologiques ne peut plus être obtenue sans une évaluation « bénéfique/risque », voire de type « utile/futile », et une bonne connaissance des dangers potentiels.

Références

- BELL M. L., DAVIS D. L. & FLETCHER T. (2004), "A Retrospective Assessment of Mortality from the London Smog Episode of 1952: The Role of Influenza and Pollution", *Environ. Health Perspect.*, n°112, pp. 6-8.
- BETTINI S., BOUTET-ROBINET E., CARTIER C., COMÉRA C., GAULTIER E., DUPUY J., NAUD N., TACHÉ S., GRYSAN P., REGUER S., THIERIET N., RÉFRÉGIERS M., THIAUDIÈRE D., CRAVEDI J. P., CARRIÈRE M., AUDINOT J. M., PIERRE F., GUZYLACK-PIRIOU L. & HOUDEAU E. (2017), "Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon", *Scientific Reports*, n°7:40373, doi: 10.1038/srep40373.
- BOVÉ H., BONGAERTS E., SLENDERS E., BIJNENS E. M., SAENEN N. D., GYSELAERS W., EYKEN P. V., PLUSQUIN M., ROEFAERS M., AMELOOT M. & NAWROT T. S. (2019), "Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta", *Nature Comm.*, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11654-3>
- CHANEL O., PEREZ L., KÜNZLI N., MEDINA S. & APHEKOM Group (2016), "The hidden economic burden of air pollution-related morbidity: evidence from the Apekom project", *Eur. J. Health Economics*, n°17, pp. 1101-1115.
- CHURG A., BRAUER M., AVILA CASADO M., FORTOUL T. I. & WRIGHT J. L. (2003), "Chronic exposure to high levels of particulate air pollutants is associated with small airway remodeling", *Environ. Health Perspect.*, n°111, pp. 714-718.
- DIAZ-SANCHEZ D., TSIEN A., FLEMING J. & SAXON A. (1997), "Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern", *J. Immunol.*, n°158, pp. 2406-2413.
- DOCKERY D. W., POPE C. A., XU X. *et al.* (1993), "An association between air pollution and mortality in six US Cities", *N. Engl. J. Med.*, n°3219, pp. 1753-1759.
- DONALDSON K., STONE V., TRAN C., KREYLING W. & BORM P. (2004), "Nanotoxicology", *Occup. Environ. Med.*, n°61, pp. 727-728.
- DONALDSON K. & BORM P. (2007), "An introduction to particle toxicology: from coal mining to nanotechnology", in DONALDSON K. & BORM P. (dir.), *Particle Toxicology*, CRC Press, pp. 1-12.
- LHAMANI M., MARANO F. & HOUDY P. (2010), « Nanotoxicologie et nanoéthique », Belin, collection « Échelles », 608 p.
- MARANO F. (2010), « Les particules atmosphériques fines et ultrafines : l'apport de la toxicologie dans l'évaluation des risques pour la santé », *Poll. Atm.*, pp. 27-33.
- MARANO F., BOLAND S. & BAEZA-SQUIBAN A. (2007), "Particle-associated organics and proinflammatory signalling", in DONALDSON K. & BORM P. (dir.), *Particle Toxicology*, CRC Press, pp. 211-226.
- NEMMAR A., HOYLAERTS M., HOET P. & NEMERY B. (2004), "Possible mechanisms of the cardiovascular effects of inhaled particles: systemic translocation and prothrombotic effects", *Toxicol. Letters*, n°149, pp. 243-253.
- OBERDORSTER G., OBERDORSTER E. & OBERDORSTER J. (2005), "Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles", *Environ. Health Perspect.*, n°113, pp. 823-839.
- PELUCCHI C., NEGRI E., GALLUS S., BOFFETTA P., TRAMACERE I. & LA VECCHIA C. (2009), "Long-term particulate matter exposure and mortality: a review of European epidemiological studies", *BMC Public Health* 9:453.
- POPE C. A., BURNETT R. T., THURSTON G. D. *et al.* (2004), "Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease", *Circulation*, pp. 71-77.
- RIEDIKER M., ZINK D., KREYLING W., OBERDÖRSTER G. *et al.* (2019), "Particle toxicology and health – Where are we?", *Particle and Fibre Toxicology*, n°16:19, <https://doi.org/10.1186/s12989-019-0302-8>
- SAMET J. M. & GHIO A. J. (2007), "Particle-associated metals and oxidative stress signalling", in DONALDSON K. & BORM P. (dir.), *Particle Toxicology*, CRC Press, pp. 161-182.
- SCHULTE P. A., LESO V., NIANG M. & IAVICOLI I. (2019), "Current state of knowledge on the health effects of engineered nanomaterials in workers: a systematic review of human studies and epidemiological investigations", *Scand. J. Work Environ. Health*, n°45, pp. 217-238.
- PASCAL M., CORSO C., CHANEL O., DECLERCQ C., BADALONI B., CESARONI G., HENSCHER S., MEISTER K., HALUZA D., MARTIN-OLMEDO P. & MEDINA S. (2013), "Assessing the public health impacts of urban air pollution in 25 European cities: Results of the Apekom project", *Sci. Total Environment*, n°449, pp. 390-400.