

La semaine de l'ADHYS Décembre 2021

Nanomatériaux : des applications à la prévention

Surveillance médicale Toxicologie : Point de vue du médecin

Pr Pascal Andujar

Faculté de Santé Créteil - Université Paris-Est Créteil

Service de Pathologies Professionnelles et de l'Environnement (CHI Créteil)

Institut Santé Travail Paris-Est

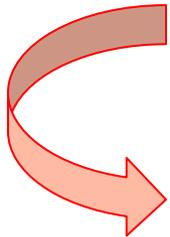
Inserm U955 (Equipe GEIC₂O)



La science pour la santé
From science to health

Effets toxicologiques connus des nanomatériaux (NM)

- **Définition d'un NM** (cf M Ricaud)
- **Essentiellement des études expérimentales *in vitro* et *in vivo* chez l'animal +++**
- **Très peu d'études chez l'Homme**
- **Effets toxicologiques variables selon divers déterminants :**



Quels sont les **déterminants des effets toxicologiques** des NM ?

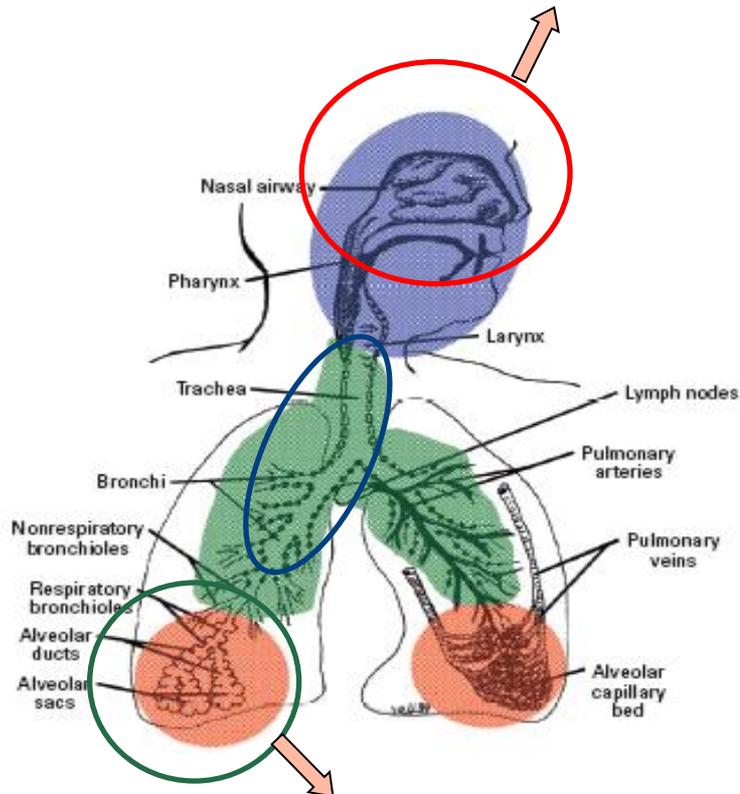
Déterminants des effets toxicologiques des NM ?

- **Facteurs liés à l'organisme exposé**
 - ❑ Susceptibilité individuel: organisme sain vs malade
 - ❑ Activité physique : Effort versus repos
 - ❑ Interaction des NM avec les constituants de l'organisme
 - ❑ ...
- **Facteurs liés à l'exposition**
 - ❑ Sources : aérosols particulaires ou liquides
 - ❑ Intensité de l'exposition => dose employée => métrique ?
 - ❑ Durée de l'exposition
 - ❑ Co-expositions
 - ❑ Voie d'exposition : respiratoire, digestive et cutanée

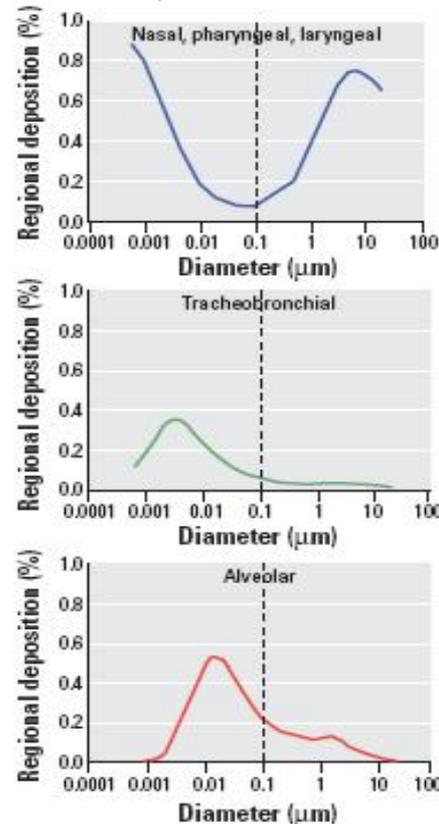
Déposition respiratoire selon la taille

• Voie respiratoire +++

Passage vers le
Système nerveux central ?



Translocation
systémique ?



Elle dépend notamment :

- taille
- forme
- anatomie des voies aériennes
- mode ventilatoire

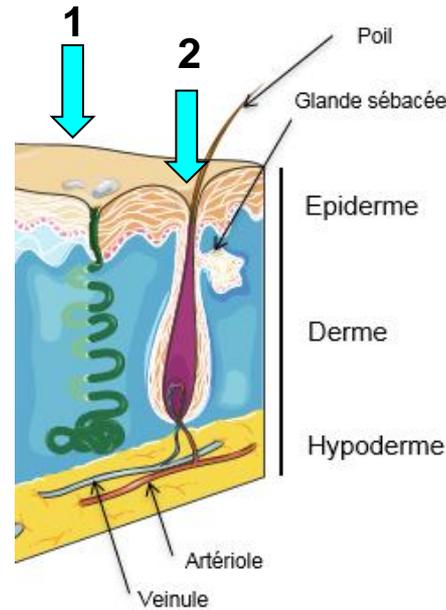
Figure 8. Predicted fractional deposition of inhaled particles in the nasopharyngeal, tracheobronchial, and alveolar region of the human respiratory tract during nose breathing. Based on data from the International Commission on Radiological Protection (1994). Drawing courtesy of J. Harkema.

Autres voies de pénétration potentielles

- **Voie cutanée**

1. Voie transépidermique

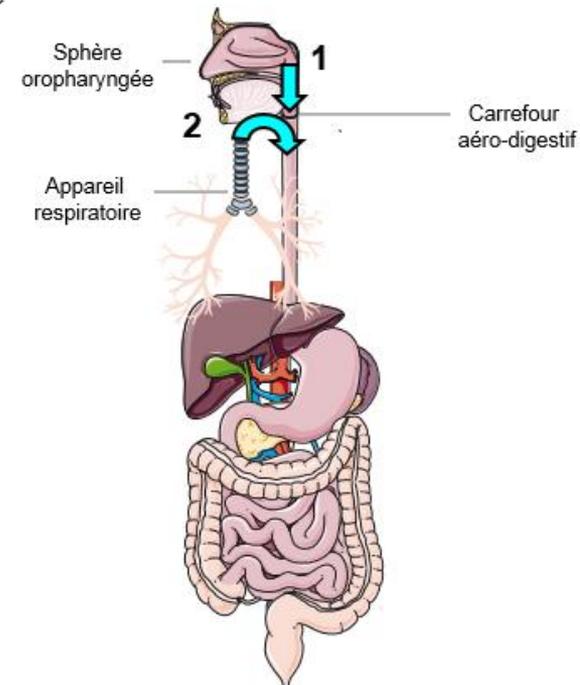
2. Voie pilo-sébacée



- **Voie digestive (population générale +++)**

1. **Ingestion directe de NM** (alimentation, eau de boisson, onychophagie...)

2. **Ingestion de NM dégluties** provenant de la clairance muco-ciliaire (arbre trachéo-bronchique jusqu'au carrefour aéro-digestif)



Déterminants des effets toxicologiques des NM ?

- **Facteurs liés à l'organisme exposé**

- Susceptibilité individuel: organisme sain vs malade
- Activité physique : Effort versus repos
- Interaction des NM avec les constituants de l'organisme
- ...

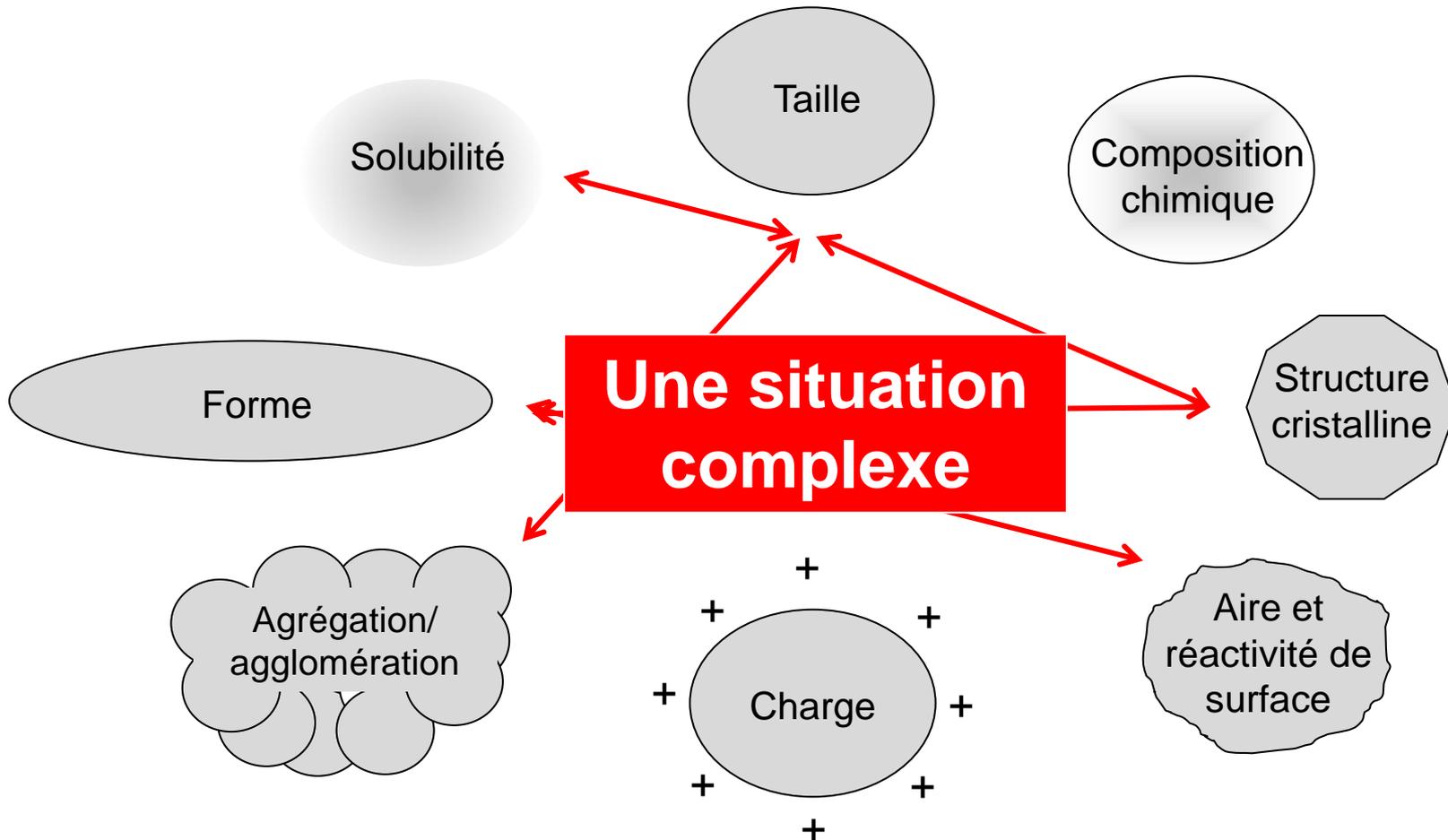
- **Facteurs liés à l'exposition**

- Sources : aérosols particulaires ou liquides
- Intensité de l'exposition => dose employée => métrique ?
- Durée de l'exposition
- Co-expositions
- Voie d'exposition : cutanée, digestive et respiratoire +++

- **Facteurs liés aux caractéristiques physico-chimiques des NM**

Déterminants des effets toxicologiques des NM ?

Caractéristiques physico-chimiques (cf S Lanone)



Déterminants des effets toxicologiques des NM ?

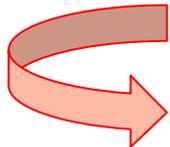
- **Facteurs liés à l'organisme exposé**

- Susceptibilité individuel: organisme sain vs malade
- Interaction des NM avec les constituants de l'organisme
-

- **Facteurs liés à l'exposition**

- Sources : aérosols particulaires ou liquides
- Intensité de l'exposition => dose employée => métrique ?
- Durée de l'exposition
- Co-expositions
- Voie d'exposition : cutanée, digestive et respiratoire +++

- **Facteurs liés aux caractéristiques physico-chimiques des NM**



Quels sont les **effets toxicologiques connus** des NM ?

Effets toxicologiques observés chez l'animal

M. Ema et al. / *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 74 (2016) 42–63

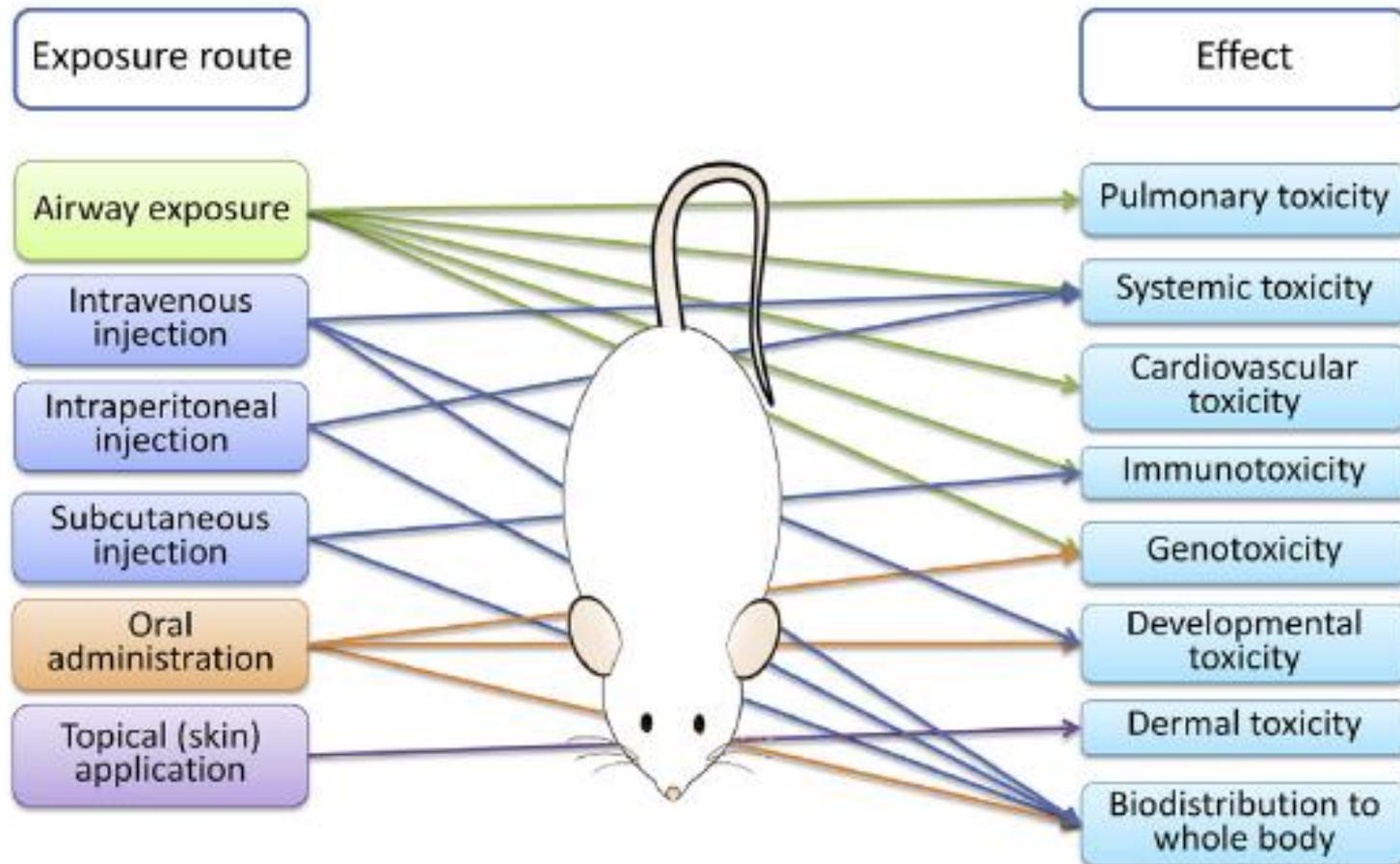
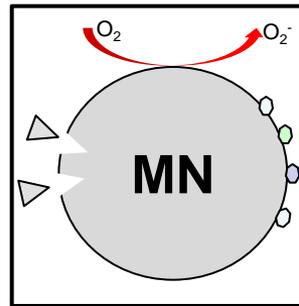


Fig. 1. Exposure route and effect of SWCNTs in animal studies reported in the literature.

Effets toxicologiques des NM

Mécanismes d'interaction des NM avec le vivant pouvant conduire à la toxicité



Inflammation

Génotoxicité

Cytotoxicité

Stress oxydant

Altération
molécules endogènes



Cancérogénèse

cancer bronchique ?
mésothéliome ?

CIRC (groupe 2B) :

TiO₂, noir de carbone
et NTC de type MWCNT-7

Remodelage tissulaire

Fibrose pulmonaire
Athérome / thrombose
Trouble du rythme

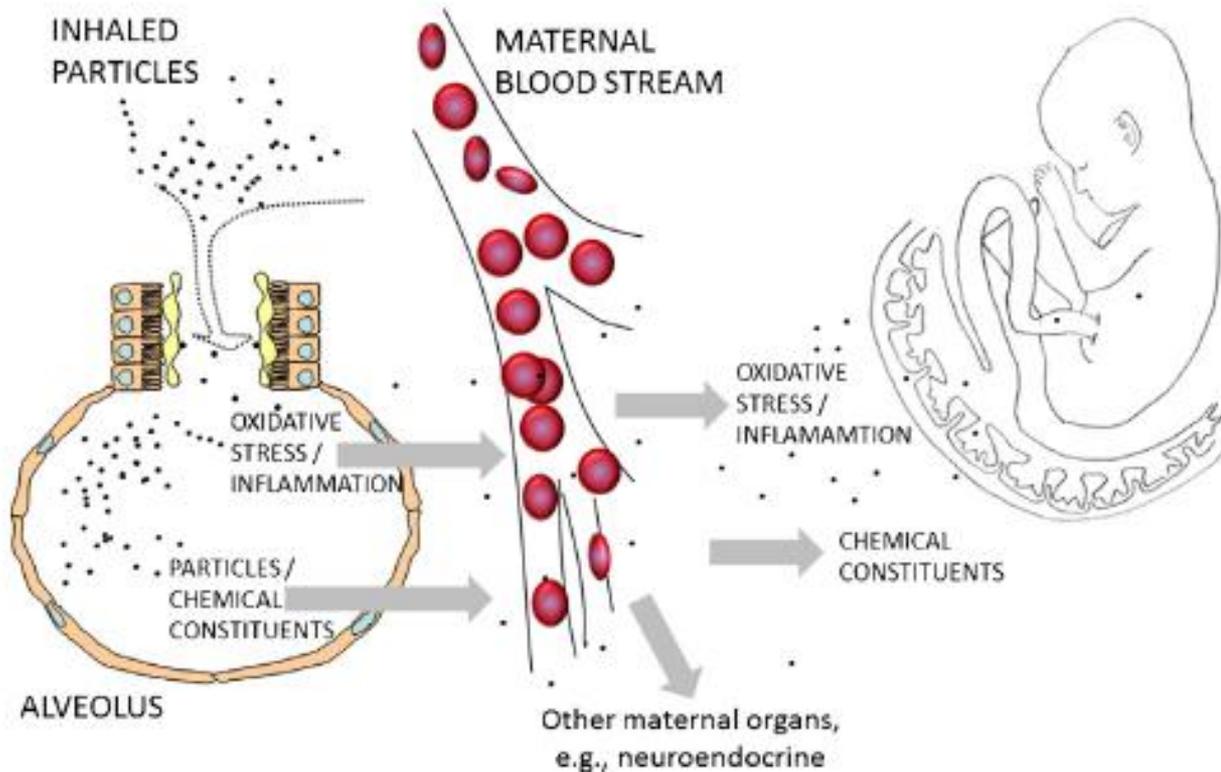
Système immunitaire

Effet immunomodulateur

Reproduction

Reprotoxicité chez l'animal

K.S. Hougaard et al. / *Reproductive Toxicology* 56 (2015) 118–140



Données expérimentales chez l'animal

- SiO_2 , TiO_2 , ZnO , CeO_2 ,
- Ag, Cu, Ni, Fe,
- Polystyrène
- Noir de carbone
- Nanotubes de carbone.

- Passage et anomalies gamètes
- Passage transplacentaire et anomalies placentaires
- Passage dans le lait maternel
- Malformations fœtales
- Anomalies du développement pulmonaire, sexuel, neurologique et immunologique

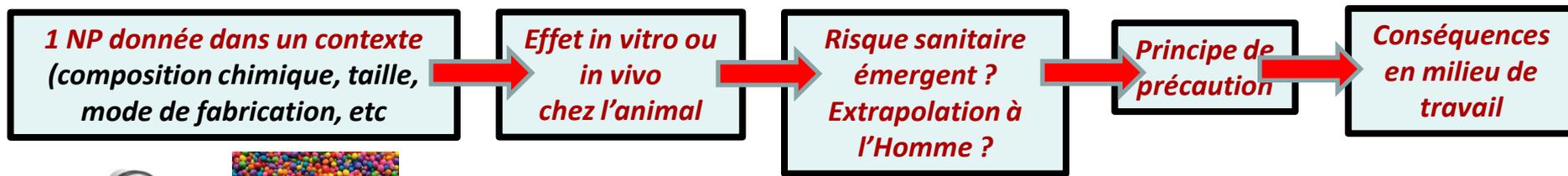
Résumé des effets suspectés sur la santé humaine des NM

Etudes expérimentales in vitro >> in vivo chez l'animal positives avec les NM +++ (cf S Lanone)

MAIS :

- **Faible nombre d'études**
- **Différents types de NP employées** (TiO₂, SiO₂, Nanotubes de carbone, etc)
- **Peu de caractérisation physico-chimique des NP employées** : composition chimique, taille, forme (fibre ou non), nombre, charge électrique, structure cristalline, agrégabilité/agglomération, métaux/molécules adsorbées, présence de défauts, phénomène de surface (revêtement/coating), photoréactivité, granulométrie, vieillissement, etc
- **Pureté des échantillons de NP** : catalyseurs, endotoxines, etc
- **Problème des doses employées ?** dose réaliste ? unité employée (massique/ surfacique, en nombre...) ?
- **Effets aigus > chroniques (inflammation, stress oxydatif, génotoxicité, fibrose, etc)**

DONC : Grande prudence dans l'interprétation des études en nanotoxicologie



Conséquences en milieu de travail

1. Expositions en milieu de travail
2. Prévention en milieu de travail
3. Quid de la surveillance médicale ?

Situation d'exposition professionnelle

- **Exposition professionnelle à des NP d'origine anthropique :**
 - Non intentionnelle
 - Intentionnelle (fabrication ou utilisation)

Situation d'exposition professionnelle

Origine anthropique non intentionnelle

- **Procédés thermiques**

- Fonderie et affinage de métaux
- Métallisation (galvanisation...)
- Soudage
- Découpage de métaux (laser, torche à plasma...)
- Traitement thermique de surface (laser, projection thermique...)
- Application de vernis/résine

- **Procédés mécaniques**

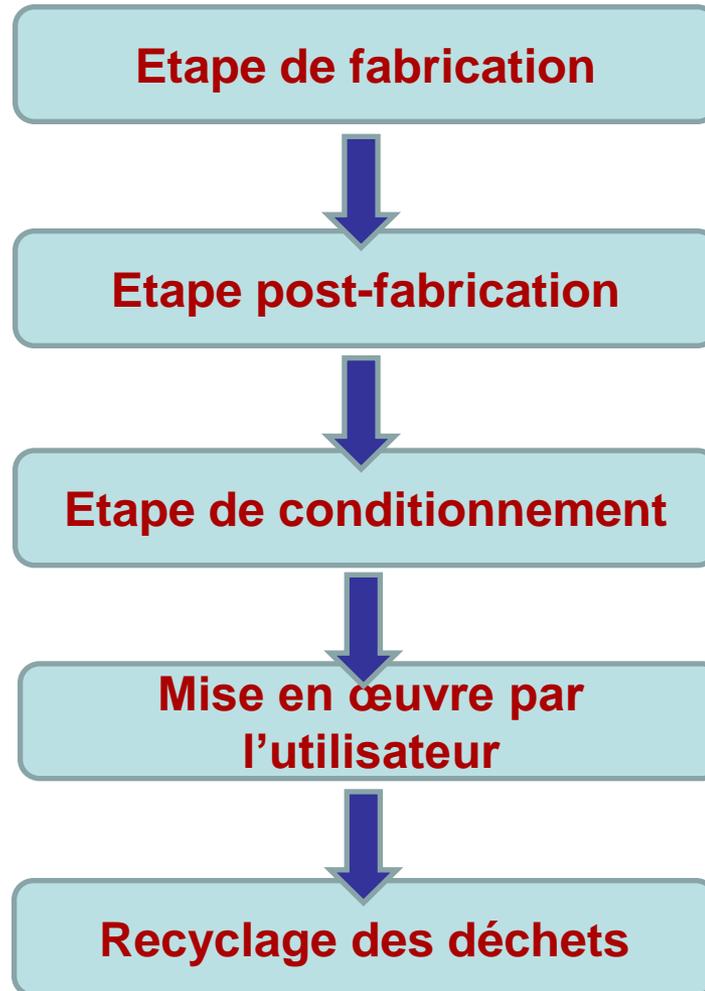
- Usinage, ponçage, perçage, polissage

- **Combustions**

- Emissions de gaz d'échappement de moteur Diesel, essence ou gaz
- Incinérateur
- Fumage de denrées alimentaires

Situation d'exposition professionnelle

Origine anthropique intentionnelle



Origine anthropique intentionnelle

Etape de fabrication

- Risque de dispersion des NP dépendant de la phase dans laquelle elles sont synthétisées :
 - Solide => Aérosol pulvérulent => Début de cycle
 - Vapeur => Fin de cycle
 - Liquide => Absent
- **Attention au risque de dispersion** lors de fuites accidentelles (réacteur ou système en vase clos) !!!
- Chargement / vidange d'un réacteur

Origine anthropique intentionnelle

Etape post-fabrication

- En général les NP sont à l'état solide ou dispersées dans un liquide
- **Phase solide :**
 - Séchage
 - Calcination
 - Broyage
- **Phase liquide :** en général lors des procédés de fonctionnalisation (modification de la chimie de surface)

Origine anthropique intentionnelle

Etape de conditionnement

- **4 principaux types de contenants employés** selon la masse volumique, de la quantité et du mode d'incorporation/utilisation ultérieur des NP synthétisées :
 - Sachet papier
 - Sac en polypropylène (jusqu'à 2 m³)
 - Fût métallique
 - Silo (jusqu'à 20 m³)
- **Poste d'ensachage/conditionnement = poste très exposant +++** (grand classique de tout conditionnement de matériaux pulvérulents quelque soit son diamètre aérodynamique)

Origine anthropique intentionnelle

Mise en œuvre par
l'utilisateur

- **Le risque de dispersion est lié aux opérations de préparation de l'incorporation dans une matrice solide ou liquide et de la capacité de la matrice à diffuser**
 - **Transfert, échantillonnage, pesée, mise en suspension et incorporation dans une matrice de nanopoudres** (formation d'aérosols)
 - **Transvasement, agitation, mélange et séchage d'une suspension liquide** contenant des NP (formation de micro-gouttelettes)
- **Usinage de nanocomposites**

Origine anthropique intentionnelle

Recyclage des déchets

- Le **risque de dispersion** est lié aux opérations de **destruction du support solides** sur lesquels les NP ont adhéré :
- **Quelques exemples :**
 - **Dans l'industrie :**
 - Lampes fluorescentes et alumines/luminophores
 - Catalyseurs industriels lors de leur régénération
 - **de la vie quotidienne :**
 - Catalyseurs des véhicules Diesel et oxyde de Cérium
 - Cartouche d'encre d'imprimante/photocopieur et noir de carbone

Conséquences en milieu de travail

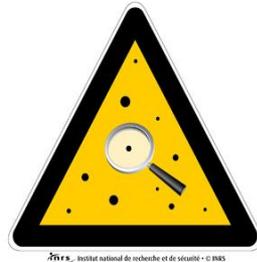
1. Expositions en milieu de travail
2. Prévention en milieu de travail
3. Quid de la surveillance médicale ?

Principes de prévention préconisés

- **Substituer des NP par un produit moins dangereux**
- **Agir sur le procédé :**
 - Travailler sur les nanomatériaux sous forme de suspension liquide ou de gel, à l'état agrégé ou aggloméré ou incorporés dans des matrices plutôt que sous forme de poudre
 - Fabriquer les nanomatériaux en phase liquide plutôt qu'en phase vapeur ou que par des méthodes mécaniques
 - Supprimer ou limiter certaines phases critiques, comme la pesée, le transvasement...
 - Optimiser les quantités employées, les plus faibles possibles
- **Limiter le nombre de travailleurs exposés**

Principes de prévention préconisés

- **Délimiter, signaler et restreindre la zone de travail**



- **Nettoyer les sols et les surfaces de travail régulièrement et soigneusement à l'humide +++**
 - à l'aide de **linges humides**
 - d'un aspirateur équipé de **filtres à très haute efficacité** dits « absolus » de **classe supérieure à H13**
 - **Proscrire l'emploi d'un balai, d'une brosse, d'une soufflette, etc**

Principes de prévention préconisés

- **Stocker les produits dans des contenants totalement étanches, fermés et étiquetés** avec les risques encourus
- **Traiter tous les déchets comme des déchets dangereux**, au fur et à mesure dans des sacs totalement étanches, fermés et étiquetés avec les risques encourus
 - Filtres
 - Conditionnements
 - Sac aspirateur
 - Equipement de protection respiratoire et cutanés jetables
 - Etc

Principes de prévention préconisés

- **Respecter les règles d'hygiène**
 - Ne pas boire, ne pas fumer, ne pas manger sur le lieu de travail, sauf dans les zones strictement réservée à ces usages
 - Proscrire l'onychophagie, les chewing-gum...
 - Ne pas apporter les vêtements de travail à laver au domicile (à prendre en charge par l'employeur)
 - Douche et lavage des mains à avant chaque sortie du local
- **Installer des vestiaires doubles** => séparation propre (linge de ville) / (linge de travail) sale

Principes de prévention préconisés

- **Protection collective**

- **Travail en vase clos**

- **Filtration de l'air avec emploi de filtres à fibres à très haute efficacité dits « absolus » de classe supérieure à H13**

- captage à la source

- Aspiration de l'air de la zone

- **Mise en place de boîtes à gants, de sorbonnes ou de dispositifs à flux laminaire**

Principes de prévention préconisés

- **Protection individuelle si la protection collective est insuffisante +++**
 - **Combinaison à capuche jetable de type 5** (en Tyvek), avec serrage au cou, aux poignets et aux chevilles, dépourvue de plis et de revers + poches à rabats, couvre-chaussures
 - **Gants en vinyle ou nitrile ou néoprène étanches +++**
 - **Lunettes équipées de protections latérales**
 - **Protection respiratoire selon les niveaux d'exposition -**
Proscrire le port de barbe => fuite +++

Principes de prévention préconisés

Protection respiratoire pour des travaux :

- ❑ **Peu exposants** : Appareil de protection respiratoire filtrant anti-aérosol
(Si $O_2 > 19\%$) - Ex : Maintenance d'une pompe, Nettoyage d'une étuve, Transvasement d'une suspension
 - ✓ **Courte durée** : **protection respiratoire filtrant à ventilation libre**
 - » Demi-masque ou masque complet muni d'un filtre P3
 - » Eventuellement pièce faciale filtrante jetable de type FFP3
 - ✓ **> 1 heure** : **protection respiratoire filtrant à ventilation assistée**
Recommandation de débit d'air = 160 L/min => maintien de la pression positive dans l'appareil respiratoire +++
 - » Demi-masque (TM2 P)
 - » Masque complet (TM3 P)
 - » Cagoule à ventilation assistée (TH3 P)
- ❑ **Exposants** : Appareil de protection respiratoire isolant (masque complet, cagoule) ou combinaison intégrale à adduction d'air comprimé
 - Ex : Transfert de nanopoudres par exemple

Principes de prévention préconisés

- **Métrologie = caractériser l'exposition (cf M. Chouvet)**
 - **Concentration :**
 - Massique ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) utile (norme pour les aérosols)
 - Surfacique ($\mu\text{m}^2/\text{m}^3$) +++
 - En nombre (nombre/ cm^3)
 - **Stratégie de mesurage +++**
 - **Mesures :**
 - **En temps réel** des concentrations des particules dans l'air (**non spécifique**)
 - Compteur de noyaux de condensation
 - Compteur d'optique de particules
 - Photomètre laser...
 - **Intégré pour la collecte d'échantillons d'aérosols** en vue d'une **analyse des particules élémentaires** ou de la **composition chimique globale**
 - Microscopie électronique à transmission ou à balayage combiné à de la microanalyse ou spectroscopie...

Valeur limite d'exposition professionnelle

- **Exemples de recommandations :**
 - **ANSES (mars 2021) :**
 - VLE (nano-TiO₂ < 100 nm) < 0,8 µg/m³ sur 8 heures
 - VLE (nano-TiO₂ < 100 nm) < 4 µg/m³ sur 15 minutes
 - **National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) :**
 - VLE (nano-TiO₂ < 100 nm) < 0,3 mg/m³ sur 10 heures (2011)
 - VLE (NTC or NFC) < 1 µg/m³ sur 8 heures (2013)
 - VLE (nano-Ag) < 0,9 1 µg/m³ sur 8 heures (mai 2021)



FIG. 4. Photograph showing skin could be contaminated with very fine CNT dust if gloves were not worn. (Courtesy of A. Maynard of NIOSH; Baron et al., 2003).

Conséquences en milieu de travail

1. Expositions en milieu de travail
2. Prévention en milieu de travail
3. Quid de la surveillance médicale ?

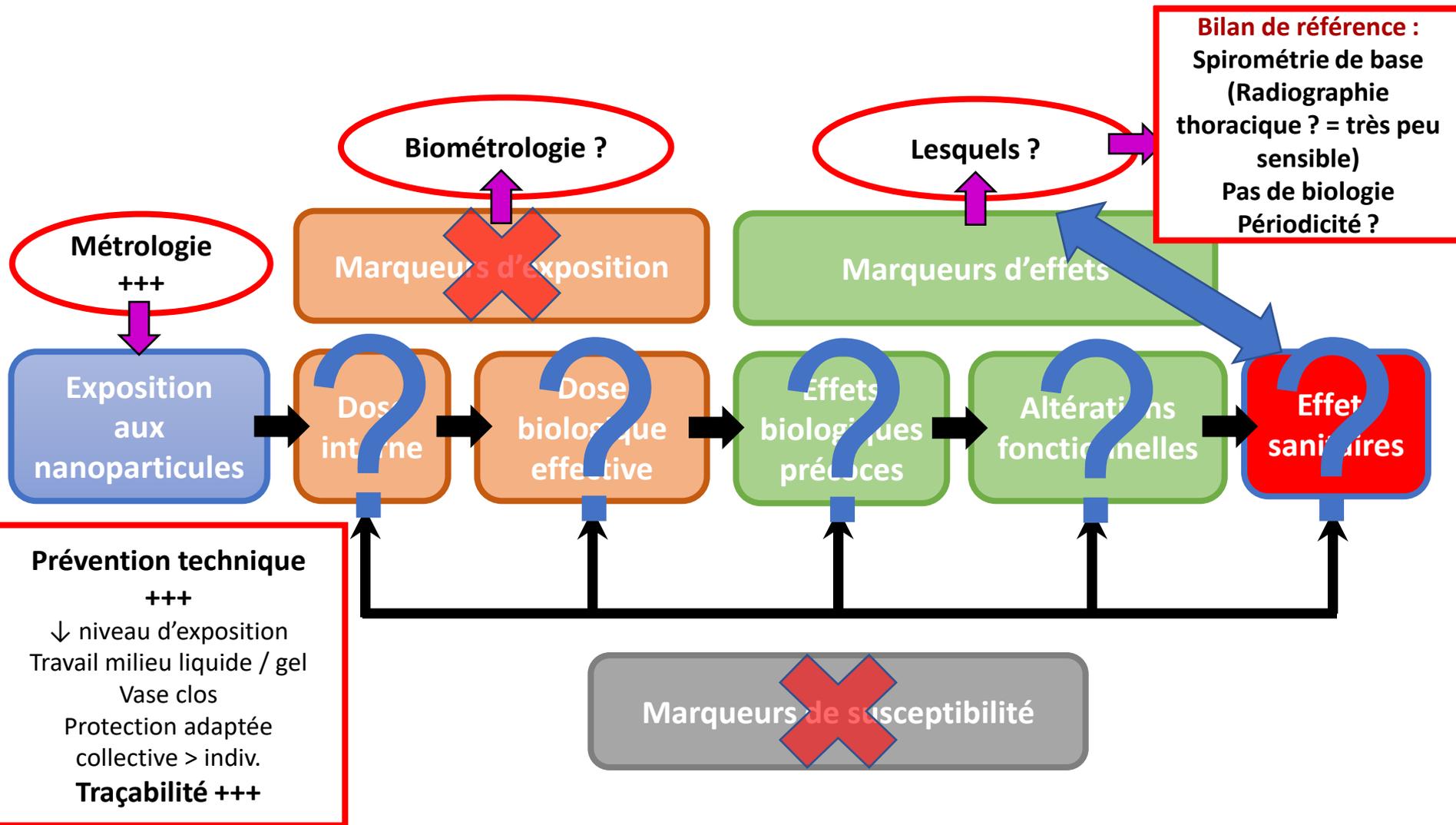
Principes de surveillance médicale des travailleurs exposés

- **Modalités du suivi adaptées en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques** des effets toxiques des NP.
- Il n'existe **pas de consensus sur le bilan et les modalités de suivi médical**
- **Cependant**, un suivi peut être proposé avec un **bilan de référence** associant :
 - radiographie de thorax de face
 - spirométrie complète
 - électrocardiogramme
- **Traçabilité :**
 - Fiche d'exposition
 - Dossier médical

Exemples de stratégies de surveillance médicale proposées

	<i>National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH - USA)</i>	Schweizerische Unfallversicherungsanstalt (SUVA – Suisse)	Institut National de Recherche et Sécurité (INRS - France)
Bilan de référence Aide à l'aptitude Port d'équipement de protection individuel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Radiographie de thorax (RT) ▪ Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Recherche d'allergies 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RT ▪ EFR ▪ Anamnèse ciblée ▪ Examen clinique ▪ Analyses biologiques (NFS, marqueurs rénaux et hépatiques,...) <ul style="list-style-type: none"> ▪ ECG 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RT ▪ EFR
Suivi périodique Périodicité ?	Idem + Autres en fonction du poste	Idem + ECG / RT en alternance	Idem
Suivi Epidémiologique Uniquement			Idem + Holter cardiaque Oxymétrie d'effort NFS et paramètres de la coagulation et de l'inflammation

Stratégie de surveillance médicale proposée



Stratégie de surveillance médicale proposée

- **Approche de précaution en équipe pluridisciplinaire +++**
- **Evaluation des risques :**
 - **Identification** du nanomatériau ou de la nanoparticule
 - **Caractérisation physico-chimique**
 - **Connaissances toxicologiques :**
 - **Expérimental** : effets toxiques démontrés +++
 - **chez l'Homme** : très peu de données
- **Prévention technique, notamment :**
 - **Information / formation**
 - **Niveau d'exposition => principe ALARA** (As Low As Reasonably Achievable)
 - **Métrologie +++**
 - **Equipements de protection collectif et individuels adaptés**
- **Prévention médicale : Modalités du suivi médical**
 - **Pas de consensus +++ à adapter en fonction des connaissances toxicologiques**
 - **Bilan de référence au cas par cas** (spirométrie par exemple...)
 - **Pas de biométrie** (peu sensible et peu spécifique) => recherche +++
 - **Eviction de la femme enceinte +++**
 - **Traçabilité +++** : Fiche individuelle d'exposition / Dossier médical