

DE LA NÉCESSITÉ DE FAIRE UN POINT SUR LES DANGERS DES PARTICULES ULTRA-FINES

► *Benôit HERVE-BAZIN,
INRS, Direction scientifique*

La pollution atmosphérique peut tuer. Ce fait, dramatiquement vécu, a permis de pointer les risques dus aux polluants urbains, en particulier les composantes fines de la pollution particulaire. L'apparition de technologies nouvelles utilisant ou formant des particules ultra-fines ou des nanoparticules mène à se poser la question des risques encourus lors de l'exposition professionnelle, qui n'avaient jusqu'à présent que trop peu retenu l'attention. Certes, il est possible de prendre appui sur les connaissances acquises dans le domaine environnemental, mais ces dernières ne peuvent couvrir l'étendue et la diversité des risques industriels dans leur ensemble. Les connaissances toxicologiques relatives aux particules ultra-fines doivent être développées et les principaux facteurs de toxicité, si possible, dégagés. Les techniques métrologiques et les normes de référence, techniques ou sanitaires, doivent être améliorées, voire créées et, en tout cas, adaptées au mieux à la surveillance de l'adéquation des conditions de travail au respect de la santé des personnes exposées. La diversité des applications réalisées et en projet pour les particules ultra-fines constitue un défi supplémentaire aux capacités d'adaptation de nos systèmes de prévention.

Depuis longtemps, on sait que la pollution atmosphérique peut tuer ; plusieurs épisodes l'ont rappelé au vingtième siècle, par exemple le fameux épisode du "smog" de décembre 1952 à Londres, lequel a provoqué, en 4 jours, de l'ordre de 4 000 décès de plus qu'attendu. La recherche et l'étude de corrélations entre décès ou morbidité et variations de concentrations de particules (évaluées en fumées noires) ou de dioxyde de soufre a indiqué la très probable culpabilité de ces agents et constitué un premier lien entre exposition à des particules fines ou ultrafines et effets sur la santé humaine, à l'origine de la fixation d'une valeur limite environnementale pour les particules fines par l'EPA en 1987 (POST, 1996). Les recherches ont

progressé depuis, dans le domaine environnemental, tant en extension (dans de nombreux pays) qu'en performances techniques (nombre et qualité des mesurages, méthodes de dépouillement statistique). Or, bien que des particules fines ou ultrafines aient été présentes sur les lieux de travail depuis toujours, personne ne s'en était préoccupé au même niveau, et les recherches méthodologiques ou toxicologiques n'ont pas bénéficié d'efforts comparables.

Actuellement, la naissance partout saluée des "nanotechnologies" et autres "nanoparticules", et leur développement très rapide, ont provoqué des réactions d'inquiétude devant des risques qui semblaient nouveaux, en tout cas mal connus.

POURQUOI CHOISIR "LES PARTICULES ULTRA-FINES" ?

On peut se demander, s'il est vrai que le risque existe depuis toujours sur les lieux de travail et ne s'est pas massivement traduit par des maladies, plaintes ou absentéisme, s'il n'existerait pas des questions plus prioritaires. C'est sans doute le cas, mais il est difficile, sinon impossible, de fixer des critères définitifs de priorité. Nous choisissons de dire pour notre part que les sujets à traiter devraient a priori :

- répondre à des questions en émergence, ou susceptibles de devenir pressantes ;

- bénéficier de données en quantité suffisante, mais sans conclusions scientifiques entièrement stabilisées sur des points importants ;

- correspondre à de forts enjeux de prévention.

Il nous semble que le sujet des particules ultra-fines répond bien à de tels critères. Nous essayons de le montrer ci-après.

UNE QUESTION EN ÉMERGENCE

C'est la parution d'articles dans différents médias (quotidiens nationaux, notamment, mais aussi toute presse à grand tirage), surtout s'ils semblent alarmistes ou polémiques, qui marque l'émergence d'une question pour le public. Ainsi, parmi d'autres exemples, le quotidien *Le Figaro* titrait en gros caractères, le 7 mai 2004 : "Les particules fines tueraient plus de 6 000 Français par an". L'article principal se référait au rapport de l'AFSSE qui venait de paraître et, à travers ce dernier, "à la pollution atmosphérique urbaine liée pour une bonne part aux rejets polluants des véhicules". Et de souligner : "avec pour conséquence une augmentation mesurable des décès par cancer du poumon et par maladies cardio-respiratoires chez les plus de 30 ans". Sur la même page, un autre article mettait nettement en accusation, à travers les déclarations d'un ancien ministre de l'environnement, la pollution (notamment particulaire) par les moteurs Diesel et le "pouvoir délirant" du "lobby automobile". Sans s'attarder sur les particularités inhérentes au style journalistique, cette prise de conscience du risque par la population générale est le reflet de celle, fort peu médiatique, qui l'avait précédée dans le monde scientifique, suite à de nombreuses études épidémiologiques nationales et internationales (parmi les plus fréquemment citées : Atkinson et coll., 1999 ; Dockery et coll., 1993 ; Pope et coll., 1991, 1995, 2002). Cette prise de conscience est apparue dans le monde environnemental, à en juger d'après l'impact des publications initiales (nombreuses citations, multiplication de publications similaires), mais non dans le monde expérimental où, pourtant, les dangers liés aux particules ultra-fines avaient été également signalés dès les années 90 (Ferin et coll.,

1990, 1991 ; Oberdörster et coll., 1990 ; Oberdörster et Yu, 1990 ; et bien d'autres), y compris lors de congrès internationaux (Oberdörster et coll., 1991). Oberdörster - l'un des meilleurs spécialistes mondiaux de la pollution particulaire dans le domaine expérimental - et Utell soulignent même qu'ils avaient explicitement proposé en 1994 l'hypothèse d'une nocivité spécifique des particules ultra-fines lors du premier colloque "Pollution particulaire, morbidité et mortalité", à Irvine (Californie), et s'étaient alors heurtés "à un amical scepticisme autant qu'à de franches oppositions" (Oberdörster et Utell, 2002). Ceci n'avait nullement empêché Oberdörster et coll. (1995) de continuer à tenter d'attirer l'attention sur ce thème, sans succès apparent puisque, au contraire, ce sont les données d'origine environnementale qui ont influencé les choix des conditions expérimentales (par exemple effectuées sur des rongeurs âgés et/ou affaiblis, par analogie avec certaines tranches de la population générale ; Elder et coll., 2004a, 2004b ; Gardner et coll., 2004 ; Last et coll., 2004 ; Wichers et coll., 2004a, 2004b).

La pollution particulaire émise par les moteurs Diesel avait depuis longtemps retenu l'attention des milieux scientifiques et parfois des médias, là encore en raison d'études épidémiologiques aux conclusions discutées (Gamble, 1998 ; Mauderly, 2001 ; Valberg, 2004), voire nettement contestées (Bunn et coll., 2002 ; Lieberman, 2003 ; Jones et Lieberman, 2004). Celles-ci pointaient un risque de cancer du poumon (voir par exemple EPA - IRIS, 2003 ; AFSSE, 2003 ; Bhatia et coll., 1998) mais, si le rôle des particules fines et ultra-fines avait été envisagé - sans être pour autant confirmé ; cf. Oberdörster et Yu, 1990 - ce thème n'avait pas été dégageé en tant que tel (EPA, 1998 ; Tissot, 1999) : il est né de certaines interprétations des résultats d'études épidémiologiques relatives aux effets de la pollution environnementale, d'abord isolées (Burnett et coll., 1995 ; Schwartz et coll., 1996 ; Peters et coll., 1997a, 1997b) puis confortées par de nombreuses études épidémiologiques internationales, et finalement pratiquement admises (Donaldson et coll., 1998 ; Wichmann et coll., 2000 ; Ibaldo-Muller et coll., 2002 ; de Hartog et coll., 2003 ; Englert, 2004), même si les mécanismes d'action sont encore loin d'être compris dans leur ensemble.

LE SURGISSEMENT DES "NANOTECHNOLOGIES"

D'autres aspects contribuent à sensibiliser le public au thème des particules ultra-fines. Notamment le bouillonnement d'initiatives, de nouveautés, et d'espoirs multiples que soulève ce qui a été nommé "nanotechnologie", que l'écho en soit perceptible sur Internet, à travers les innombrables projets ou réalisations (laboratoires de recherche dédiés, formulations en tous types de la chimie à l'électronique en passant par la cosmétique, colloques ou symposiums, rapports d'institutions officielles, la recherche militaire [Altmann, 2004], etc.), ou encore les budgets impressionnants qui y sont consacrés dans le monde (à commencer bien entendu par les États-Unis, mais aussi l'Europe ou le Japon). Du seul point de vue budgétaire, par exemple, le mouvement national pour la nanotechnologie (National Nanotechnology Initiative) aux États-Unis a démarré en 2000 avec un budget de 270 millions de dollars ; il devrait approcher 1 milliard de dollars en 2005. La recherche mondiale consacrait à la question moins de 500 millions de dollars en 1997 ; elle a dépassé les 3,5 milliards en 2004. Les États-Unis ont fondé 22 centres de recherche en nanotechnologies depuis 1991, et 775 compagnies ou organisations y sont impliquées, petites structures (Nanoproducts, Nanophase, Altair, etc.) comme grandes sociétés (DuPont, BASF, L'Oréal, General Electric, Lucent, Philips, Matsushita, Mitsubishi, Intel, Advanced Micro Devices, Merck, Hewlett-Packard, IBM, etc.). Plus de 130 produits utilisant des nanotechnologies seraient déjà sur le marché (Service, 2004). De nombreux sites Internet en font état (voir, parmi bien d'autres, <http://www.azonano.com>) et permettent de réaliser à quel point ces techniques font déjà partie de notre vie, presque à notre insu. Ce qui fait que la conscience d'un risque, non émergée tant qu'il était "cantonné" au monde de la recherche ou du travail, est apparue relativement brusquement, indépendamment des connaissances acquises dans le monde scientifique et technique ; d'où la question, en-tête de l'article déjà cité de Service (2004) : "L'évolution dans ce domaine est-elle si rapide que nous courrions le risque de répéter les erreurs qui ont accompagné les précédentes révolutions techniques ?"

L'inquiétude diffuse ainsi exprimée, les appels à une plus grande prudence (Greenpeace, 2003 ; Henderson, 2004 ;

Hoet et coll., 2004) ou les oppositions parfois tranchées que cette évolution provoque dans certains milieux (par exemple ETC, 2003 ; Organics Consumers Association, 2003 ; Wan Ho, 2004), parfois amplifiées par les médias, montre bien que la question des particules ultra-fines est maintenant consciemment posée. On peut même affirmer qu'il s'agit non seulement d'une question en émergence, mais d'une question émergée, à laquelle il faut apporter des réponses autant que faire se peut, avant que les réticences ou les oppositions ne diriment tout espoir ou progrès légitime à cause de risques mal appréciés parce que mal connus, mal compris, et parfois mal maîtrisés.

DES DONNÉES NOMBREUSES, MAIS DE GRANDES ZONES D'OMBRE...

Nous l'avons dit, un volet des connaissances relatives aux risques de l'exposition aux particules fines et ultra-fines est issu de travaux menés dans l'environnement. Pour aider à mieux en comprendre le contexte et les modalités, nous présentons brièvement, parmi de nombreux exemples, l'étude coordonnée au niveau européen dite APHEIS (Air Pollution and Health: a European Information System ; APHEIS 2004).

La pollution de l'air reste un problème de santé publique en Europe. Cette situation a conduit à la création du programme APHEIS en 1999, afin de fournir aux décideurs européens, aux professionnels de l'environnement et de la santé, aux médias et au grand public, des informations sur la pollution de l'air et la santé publique. Un réseau de surveillance épidémiologique de l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique a été mis en place à travers l'Europe. Au cours de la première année (1999-2000), APHEIS a pu définir les meilleurs indicateurs à utiliser pour la surveillance épidémiologique et les évaluations d'impact sanitaire (EIS), et identifier les instances les mieux placées pour mettre en œuvre le système de surveillance dans 26 villes de 12 pays européens.

Dans les 19 villes européennes (soit environ 32 millions d'habitants) mesurant les PM₁₀ (particules de tailles inférieures à 10 µm), l'évaluation de l'impact sanitaire (EIS) estime à 5 547 (la fourchette variant entre 3 235 et 7 439) les décès qui pourraient

être évités chaque année si, toutes choses égales par ailleurs, l'exposition à long terme aux concentrations ambiantes de PM₁₀ était réduite de 5 µg/m³. Au moins 15 % de ces décès constituent l'impact à court terme de la pollution atmosphérique dans ces villes. Si l'on choisit comme indicateur de pollution les fumées noires dans les 15 villes qui les mesurent (soit presque 25 millions d'habitants), l'EIS à court terme estime que, toutes choses égales par ailleurs, 577 décès anticipés (la fourchette variant entre 337 et 818) pourraient être évités chaque année par une réduction de 5 µg/m³ des concentrations ambiantes. La faible valeur des risques au plan individuel (relativement à d'autres risques) ne doit pas occulter le fait que toute la population est exposée. Ainsi, des modifications mêmes mineures des niveaux de pollution atmosphérique peuvent avoir un impact non négligeable sur la santé publique.

Ces EIS sont cohérentes avec d'autres similaires. Pour permettre de comparer les résultats entre les 26 villes participantes, une méthode standardisée s'appuyant sur les recommandations de l'OMS a été appliquée. L'analyse a été limitée aux PM₁₀ et aux fumées noires parmi les différents indicateurs de pollution possibles, par exemple l'ozone. Par ailleurs, comme le niveau d'exposition de référence utilisé pour le calcul de l'impact sanitaire influence fortement les résultats, les calculs ont été réalisés pour une gamme de plusieurs niveaux de référence dans différents scénarii.

Concernant l'exposition à long terme à la pollution atmosphérique, la fonction exposition-risque utilisée dans l'EIS réalisée en Autriche, France et Suisse, basée sur deux études de cohorte américaines ré-analysées par le Health Effects Institute, a été sélectionnée. La validité d'une telle transposition reste une question ouverte, car la composition des particules et les caractéristiques des populations peuvent différer entre les deux continents. Cependant, une étude néerlandaise montre que les résultats européens sont très proches de ceux des études américaines. Les études de cohorte évaluent l'augmentation de l'espérance de vie à environ une année par individu en moyenne sur l'ensemble de la population dans les villes moins polluées comparées aux villes plus polluées.

Il est envisagé de mieux coordonner APHEIS avec d'autres programmes tels que NEHAPs (National Environmental Action Plans), le réseau européen Airnet et le programme CAFE (Clean Air for Europe), pour partager méthodes et résultats.

Si cet aperçu permet de concrétiser un peu les orientations et les méthodes des travaux environnementaux, il laisse

percevoir des questions pour lesquelles la population générale ne dispose pas de réponse clairement affichée, comme : comment peut-on attribuer de façon sûre un rôle particulier aux particules ultra-fines, dans la mesure où les polluants gazeux qui les accompagnent en général (dioxyde de soufre, ozone, oxydes d'azote, oxyde de carbone...) présentent des variations de concentrations quasi simultanées ? Ne pourrait-il y avoir des interactions entre les différents polluants ? Certains types de particules pourraient-ils être plus toxiques que d'autres ? Comment peut-on transposer ces connaissances avec leurs incertitudes ou insuffisances aux mondes de la recherche et, surtout, de la production industrielle puisque, a priori, on n'y trouve ni les mêmes polluants, ni les mêmes conditions d'exposition, ni les mêmes populations ?

Ces questions montrent qu'il est utile, sans reprendre le détail des innombrables travaux réalisés dans le domaine environnemental - ce qui ne peut être l'objet d'une expertise ciblée sur le monde professionnel - d'en résumer les acquis pour discerner ce qui peut en être valablement transposé.

QUELS FACTEURS SONT LES PLUS IMPORTANTS POUR LA TOXICITÉ ?

Par ailleurs, nous l'avons rapidement évoqué, beaucoup d'efforts ont été consacrés à caractériser les effets sur l'homme de la pollution particulière émise par les moteurs Diesel, laquelle constitue d'ailleurs une composante non négligeable de la pollution urbaine en particules fines et ultra-fines. Il est donc utile, là encore, d'en rappeler les acquis comme les limites. Enfin, des travaux expérimentaux ont été effectués avec diverses particules fines et ultra-fines, tirées ou non du monde de l'environnement, et ils devraient, même incomplètement, permettre d'enrichir et de nuancer l'ensemble des acquis précédents.

Il ne manque pas en effet d'essais réalisés sur l'animal depuis les années 80 (Wolff et coll., 1980 ; Kanapilly et Diel, 1980), années à partir desquelles on a compris que la caractérisation des expositions par une concentration massique ne convenait pas vraiment à l'élaboration d'une relation dose (ou exposition)-réponse (ou effet) dans le cas des particules ultra-fines. Logiquement, on en vint à considérer les paramètres *nombre de particules* (Adamson et Bowden, 1981) et *surface* (Langer et Nolan, 1986 ;

Wiessner et coll., 1988). Mais, là encore, la population générale pourrait poser de nombreuses questions : existe-t-il un paramètre "fédérateur" qui permettrait une exploitation cohérente, sinon standardisée de l'ensemble des données ? Et quel serait-il ? Si nous parlons surface, puisque c'est ce paramètre qui semble devoir être privilégié dans cette optique (Oberdörster, 2003 ; Donaldson et coll., 2002), de quelle surface parlons-nous précisément ? Est-ce la totalité de la surface géométrique, ou intervient-elle plutôt en fonction de sa capacité à engendrer des radicaux libres (Donaldson et coll., 1996 ; Dick et coll., 2003), ou en fonction de la quantité de fer ou d'autres éléments métalliques biodisponibles (et de l'état dans lequel ils se trouvent ; Fubini, 1993, 1997, 1999), ou encore en fonction d'autres substances adsorbées ?

Si on a pu mettre en évidence la réalité d'un effet de la taille de la particule, ou de sa surface, cela signifie-t-il pour autant que toutes les particules ultra-fines de tailles comparables vont présenter les mêmes dangers (Renwick et coll., 2004) ? En fait, les effets des substances naguère globalement qualifiées de "gênantes" (nuisance dusts, particulates not otherwise classified) se différencient nettement quand on considère les particules ultra-fines (Cullen et coll., 2000), et certains types de particules ultra-fines semblent également doués d'une toxicité potentielle inquiétante (Lam et coll., 2004, Warheit et coll., 2004, pour les nanotubes de carbone monofeuillet). Les métaux ont-ils un rôle dans ces phénomènes toxiques, et lequel (Brown et al., 2000 ; Donaldson et coll., 2002 ; McNeilly et coll., 2004) ? Certains métaux (par exemple le zinc ; cf. Adamson et coll., 2000 ; Kodavanti et coll., 2002 ; Prieditis et Adamson, 2002 ; Kodavanti et coll., 2003 ; Graff et coll., 2004) seraient-ils plus toxiques que d'autres ? Les métaux ou autres polluants présents peuvent-ils présenter des interactions, voire des synergies (Elder et coll., 2000 ; Pagan et coll., 2003 ; Salnikow et Lippmann, 2004) ? Doit-on réellement craindre une translocation partielle des particules ultra-fines jusqu'au cerveau (Oberdörster et coll., 2004 ; Semmler et coll., 2004), et quels en seraient les effets ? Bien d'autres questions peuvent être posées, comme le montrent les aperçus publiés par Samet (2000) ou Brunekreef (2000) à la suite d'un symposium dédié ("What properties of particulate matter are responsible for health effects?").

Enfin, dans quelle mesure pouvons-nous transposer à l'homme ce que nous

découvrons par l'expérimentation animale ? Des réactions significativement différentes ont été rapportées entre différents rongeurs exposés en subchronique (particules ultra-fines de dioxyde de titane : Bermudez et coll., 2004 ; particules de pentoxyde de vanadium : Dill et coll., 2004). Comment va se situer l'homme ? Est-il possible qu'aux faibles niveaux d'exposition constatés, une partie des cancers pulmonaires chez l'homme soit attribuable à la pollution environnementale (Nafstad et coll., 2004 ; Valberg, 2004) et, si oui, selon quels mécanismes (Knaapen et coll., 2004 ; Pope et coll., 2004) ?

Si ces questions et les références citées (partielles) montrent que les difficultés sont nombreuses et n'ont pas toutes reçu de réponses satisfaisantes, elles montrent également que la question de la toxicité des particules ultra-fines est d'une grande complexité (Seagrave et Nikula, 2000 ; Warheit, 2004), ce qui renforce la nécessité de faire un point sur la question.

DES PROGRÈS MÉTROLOGIQUES SONT ÉGALEMENT SOUHAITABLES

Toutes les questions qui précèdent se rapportent aux effets toxicologiques. D'autres questions se posent, notamment en métrologie. Comme l'écrit la Commission européenne dans sa présentation du programme "Nanosafe" (CE FP6, document non daté), "l'évaluation des risques potentiels pour la santé associés à ces matériaux nouveaux requiert la compréhension des mécanismes toxiques, l'identification d'une propriété ou d'une métrique reliant l'exposition au risque pour la santé, et une méthode de mesure de l'exposition en lien avec cette métrique." Il n'est en effet pas simple, en tout cas pas actuellement résolu de façon simple, de prélever et évaluer en temps réel (ou peu différé) des caractéristiques comme le nombre et/ou la surface des particules. Des évaluations d'exposition seraient nécessaires, "en caractérisant les concentrations en masse, nombre, et surface", et "en incluant des situations déjà connues pour exposer aux particules ultra-fines, telles que le soudage, la fonderie, le chauffage des polymères, l'ablation par laser et les procédés utilisés à la combustion" (CE FP6).

La spécialisation nécessaire, le coût et l'encombrement des appareils, la complexité de leur utilisation et de l'interprétation des données montrent qu'il reste encore beaucoup de progrès à faire

(Maynard, 2001). Ces progrès sont toutefois indispensables pour mieux caractériser et comprendre les risques résultant de l'exposition à des particules ultra-fines, et optimiser les efforts de prévention.

DES ENJEUX TRÈS IMPORTANTS POUR LA PRÉVENTION

Les budgets énormes et les espoirs presque illimités placés dans le développement et l'utilisation des particules ultra-fines dans de nombreux domaines ont déjà amené quelques réalisations industrielles. On peut donc dès maintenant dire d'une part que l'exposition professionnelle est une réalité (Baron et coll., 2002 ; Zimmer et Maynard, 2002 ; Maynard et coll., 2004), d'autre part que les connaissances toxicologiques actuelles incitent pour le moins à s'interroger sur les risques encourus suite à ces expositions (Borm, 2002 ; Oberdörster, 2002, 2003 ; Oberdörster et Utell, 2002), même pour des particules de substances réputées jusqu'à récemment "inertes". Par ailleurs, la possibilité de pénétration percutanée par des particules ultra-fines, ou d'effets cutanés locaux, ne semble pas devoir être exclue a priori (Shvedova et coll., 2003 ; Tinkle et coll., 2003). Des politiques de prévention doivent être élaborées au plus vite, adaptées aux conditions des expositions au travail (caractérisées notamment par des concentrations plus élevées et plus rapidement variables que dans l'environnement, des substances polluantes différentes, une pénétration percutanée éventuelle, une population exposée n'incluant pas d'enfants ou de personnes âgées ou en trop mauvaise condition physique) et enfin optimisées en fonction de l'expérience acquise (Maynard et coll., 2003). Différents auteurs ont évoqué des risques d'erreurs d'appréciation aux conséquences potentiellement inadmissibles, comme pour l'amiante (Mossman, 2000 ; ETC, 2003), les silices cristallines (Lam, 2004), ou encore en raison de recours à un spéculaire principe "d'équivalence substantielle" (Millstone et coll., 1999). Un "Groupe de travail pour de meilleures réglementations" (BRTF, 2003), indépendant, créé pour conseiller le gouvernement en vue d'une réglementation et de sa mise en oeuvre à la fois transparente, responsable, proportionnée, cohérente, et ciblée, constitué de participants non rémunérés

provenant d'horizons divers, a émis pour la nanotechnologie les recommandations suivantes :

Le gouvernement devrait :

- permettre au public d'examiner les risques par lui-même, au cours d'un débat informé, et l'aider à prendre ses propres décisions en lui fournissant les informations pertinentes ;

- être ouvert dans son processus de décision, et reconnaître là où il y a des incertitudes ;

- communiquer avec le public au cours du processus de décision, et l'y impliquer autant qu'il est possible ;

- s'assurer que la communication passe bien dans les deux sens ;

- prendre fermement en main toute question sur les risques, notamment en ce

qui se rapporte à la fourniture d'information et à la politique de mise en œuvre.

De telles recommandations, exigeantes, sont pensées pour le grand public. Elles sont à considérer comme "idéales", en ce sens qu'elles sont probablement inapplicables dans toute leur portée, ce qui ne signifie pas qu'il n'est pas souhaitable d'y tendre. Si la prévention ne doit pas rendre les études scientifiques ou l'activité professionnelle difficiles au point de les ralentir abusivement, voire d'y faire obstruction, il ne faut pas non plus qu'elle soit considérée comme une gêne que l'on contourne au risque de devoir en payer les conséquences à un niveau socialement, financièrement,

ou éthiquement insupportable. Comme l'écrit la Commission européenne (CE FP6) : "C'est une absolue nécessité que les producteurs de ces matériaux nouveaux s'assurent que la sécurité de leurs produits pour les travailleurs et pour la population générale est correctement évaluée. L'histoire a souvent montré que cela n'a pas été le cas." L'étendue actuelle et envisagée des domaines d'application des particules ultra-fines et nanoparticules est telle qu'elle pose un formidable défi aux capacités d'adaptation de nos systèmes de de prévention. Saurons-nous le relever et montrer enfin que risque nouveau ne rime ni avec fatalité, ni avec immobilisme ?

BIBLIOGRAPHIE

ADAMSON IY, BOWDEN DH (1981) - Dose response of the pulmonary macrophagic system to various particulates and its relationship to transepithelial passage of free particles. *Exp Lung Res* 2(3), 165-75.

ADAMSON IY, PRIEDITIS H, HEDGECOCK C et coll. (2000) - Zinc is the toxic factor in the lung response to an atmospheric particulate sample. *Toxicol Appl Pharmacol* 166(2): 111-119.

AFSSE (2003). Association française de sécurité sanitaire environnementale - Note sur l'impact sanitaire des particules Diesel (document de travail). Saisine N° 2003/012, 13 octobre 2003.

ALTMANN J (2004) - Military nanotechnology: perspectives and concerns. Foresighting the new technology wave-Expert group. State of the art reviews and related papers, 14th June 2004, 5-26. http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/ntw/pdf/soa_en.pdf

APHEIS (2004) - Évaluation de l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique dans 26 villes européennes. http://www.invs.sante.fr/publications/2004/apheis/APHEIS_p001-060.pdf

ATKINSON RW, BREMMER SA, ANDERSON HR et coll. (1999) - Short-term associations between emergency hospital admissions for respiratory and cardiovascular disease and outdoor air pollution in London. *Arch Env Health* 54, 398-411.

BARON-PA; MAYNARD-AD; FOLEY-M (2002) - Evaluation of aerosol release during the handling of unrefined single walled carbon nanotube material. NIOSH, 2002 Dec: 1-22.

BERMUDEZ E, MANGUM JB, WONG BA et coll. (2004) - Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles. *Toxicol Sci* 77(2): 347-357.

BHATIA R, LOPIPERO P, SMITH AH (1998). Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology* 9(1), 84-91. Comments in: *Epidemiology* 1998 Jan; 9(1): 4-6. *Epidemiology* 1998 Jul; 9(4): 474.

BORM PJ (2002) - Particle toxicology: from coal mining to nanotechnology. *Inhal Toxicol* 14(3): 311-324.

BROWN DM, STONE V, FINDLAY P et coll. (2000) - Increased inflammation and intracellular calcium caused by ultrafine carbon black is independent of transition metals or other soluble components. *Occup Environ Med* 57(10): 685-691.

BRTF (Better Regulation Task Force, 2003) - Scientific Research: Innovations with Controls. January 2003, 44 pages. <http://www.brtf.gov.uk/taskforce/reports/Scientificresearch.pdf>.

BRUNEKREEF B (2000) - What Properties of Particulate Matter are Responsible for Health Effects? *Inhal Toxicol* 12 (Suppl. 1), 15-18.

BUNN WB 3RD, VALBERG PA, SLAVIN TJ et coll. (2002) - What is new in diesel? *Int Arch Occup Environ Health* 75 Suppl., S122-S132.

BURNETT RT, DALES R, KREWSKI D et coll. (1995) - Associations between ambient particulate sulfate and admissions to Ontario hospitals for cardiac and respiratory diseases. *Am J Epidemiol* 142(1): 15-22.

CE FP6: Expression of Interest for Integrated Project Priority Thematic Area: Nanotechnology Risk Assessment of Airborne Nanoparticles in the Workplace (NANOSAFE). www.tau.ac.il/research/EU/europe/nano/EOfvers2.pdf

CULLEN RT, TRAN CL, BUCHANAN D et coll. (2000) - Inhalation of poorly soluble particles. I. Differences in inflammatory response and clearance during exposure. *Inhal Toxicol* 12(12): 1089-1111

DICK CA, BROWN DM, DONALDSON K, STONE V. (2003) - The role of free radicals in the toxic and inflammatory effects of four different ultrafine particle types. *Inhal Toxicol* 15(1): 39-52.

DILL JA, LEE KM, MELLINGER KH et coll. (2004). Lung deposition and clearance of inhaled vanadium pentoxide in chronically exposed F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Sci* 77(1): 6-18.

BIBLIOGRAPHIE

DOCKERY DW, POPE CA 3RD, XU X et coll. (1993) - An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* **329**(24), 1753-9. Comments in: *N Engl J Med*. 1993 Dec 9; **329**(24): 1807-8. *N Engl J Med*. 1994 Apr 28; **330**(17): 1237-8. *N Engl J Med*. 2004 Jan 8; **350**(2): 198-199.

DONALDSON K, BESWICK PH, GILMOUR PS (1996) - Free radical activity associated with the surface of particles: a unifying factor in determining biological activity? *Toxicol Lett* **88**(1-3): 293-298.

DONALDSON K, BROWN D, CLOUTER A et coll. (2002) - The pulmonary toxicology of ultrafine particles. *J Aerosol Med* **15**(2): 213-220.

DONALDSON K, LI XY, MACNEE W (1998) - Ultrafine (nanometre) particle mediated lung injury. *J Aerosol Sci* **29**(5-6) 553-560.

ELDER AC, GELEIN R, AZADNIV M et coll. (2004a) - Systemic effects of inhaled ultrafine particles in two compromised, aged rat strains. *Inhal Toxicol* **16** (6-7): 461-471.

ELDER AC, GELEIN R, FINKELSTEIN JN et coll. (2000) - Pulmonary inflammatory response to inhaled ultrafine particles is modified by age, ozone exposure, and bacterial toxin. *Inhal Toxicol* **12** Suppl 4: 227-246.

ELDER A, GELEIN R, FINKELSTEIN J et coll. (2004b) - On-road exposure to highway aerosols. 2. Exposures of aged, compromised rats. *Inhal Toxicol* **16** Suppl 1: 41-53.

ENGLERT N (2004) - Fine particles and human health - a review of epidemiological studies. *Toxicol Lett* **149**(1-3): 235-242.

EPA (1998) - SAB-CASAC (Science Advisory Board - Clean Air Scientific Advisory Committee). Review of the Diesel health assessment document. EPA-SAB-CASAC-99-001, October 7, 1998.

EPA - IRIS (2003) - Health effects assessment for Diesel engine exhaust. <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=29060>

ETC (Erosion, Technology and Concentration) Group (2003) - Size Matters! No Small Matter II: The Case for a Global Moratorium. *Occasional Paper Series*, Volume 7, No. 1, April 2003.

FERIN J, OBERDÖRSTER G, PENNEY DP et coll. (1990) - Increased Pulmonary Toxicity of Ultrafine Particles? I. Particle Clearance, Translocation, Morphology. *J Aerosol Sci* **21**(3) 381-384.

FERIN J, OBERDÖRSTER G, SODERHOLM SC et coll. (1991) - Pulmonary tissue access of ultrafine particles. *J Aerosol Med* **4**(1) 57-68.

Le Figaro du vendredi 7 mai 2004, page 19. Des articles notamment de C. Petitnicolas et M. Frat.

FUBINI B (1993) - The Possible Role of Surface Chemistry in the Toxicity of Inhaled Fibers. *Fiber Toxicology*, D. B. Warheit, Editor; Academic Press, Inc., San Diego, pages 229-257.

FUBINI B (1997) - Surface reactivity in the pathogenic response to particulates. *Environ Health Perspect* **105** Suppl 5: 1013-1020.

FUBINI B, AREÁN CO (1999) - Chemical aspects of the toxicity of inhaled mineral dusts. *Chem Soc Rev* **28** (6), 373 - 381.

GAMBLE JF (1998) - PM_{2.5} and mortality in long-term prospective cohort studies: cause-effect or statistical associations? *Environ Health Perspect* **106**(9): 535-49. Comments in: *Environ Health Perspect* 1999 Aug; **107**(8): A392-394. *Environ Health Perspect* 1999 May; **107**(5): A234-236. *Environ Health Perspect* 2000 Feb; **108**(2): 91-92.

GARDNER SY, MCGEE JK, KODAVANTI UP et coll. (2004) - Emission-particle-induced ventilatory abnormalities in a rat model of pulmonary hypertension. *Environ Health Perspect* **112**(8): 872-878.

GRAFF DW, CASCIO WE, BRACKHAN JA et coll. (2004) - Metal particulate matter components affect gene expression and beat frequency of neonatal rat ventricular myocytes. *Environ Health Perspect* **112**(7): 792-798.

GREENPEACE ENVIRONMENTAL TRUST (2003) - *Future Technologies, Today's Choices: Nanotechnology, Artificial Intelligence and Robotics: A technical, political and institutional map of emerging technologies*. London, July 2003.

DE HARTOG JJ, HOEK G, PETERS A et coll. (2003) - Effects of fine and ultrafine particles on cardiorespiratory symptoms in elderly subjects with coronary heart disease: the ULTRA study. *Am J Epidemiol* **157**(7): 613-623.

HENDERSON M, Science Correspondent, The Times (London, January 09, 2004) - Cancer fears spark call for nanoscience safety rules. <http://news.bbc.co.uk/1/hi/sci/tech/3379759.stm>

HOET PM, NEMMAR A, NEMERY B (2004) - Health impact of Nanomaterials. Letter to the Editor. *Nature Biotechnol* **22**(1), 19. <http://lists.collectifs.net/pipermail/intercage/2004-January/001002.html>.

IBALD-MULLI A, WICHMANN HE, KREYLING W et coll. (2002) - Epidemiological evidence on health effects of ultrafine particles. *J Aerosol Med* **15**(2): 189-201.

JONES K, LIEBERMAN B (2004) - A Clear Mistake (14/01/2004). <http://www.techcentralstation.com/092603D.html>.

KANAPILLY GM, DIEHL JH (1980) - Ultrafine plutonium-239-labeled plutonium dioxide aerosol generation, characterization and short-term inhalation study in the rat. *Health Phys* **39** (3), 505-520.

KNAAPEN AM, BORM PJ, ALBRECHT C et coll. (2004) - Inhaled particles and lung cancer. Part A: Mechanisms. *Int J Cancer* **109**(6): 799-809.

KODAVANTI UP, MOYER CF, LEDBETTER AD et coll. (2003) - Inhaled environmental combustion particles cause myocardial injury in the Wistar Kyoto rat. *Toxicol Sci* **71**(2): 237-245. Comment in: *Toxicol Sci* 2003 Jul; **74**(1): 228; author reply 228-229.

KODAVANTI UP, SCHLADWEILER MC, LEDBETTER AD et coll. (2002) - Pulmonary and systemic effects of zinc-containing emission particles in three rat strains: multiple exposure scenarios. *Toxicol Sci* **70**(1): 73-85.

BIBLIOGRAPHIE

- LAM CW, JAMES JT, MCCLUSKEY R et coll. (2004) - Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicol Sci* 77(1): 126-134.
- LANGER AM, NOLAN RP (1986) Physicochemical Properties of Quartz Controlling Biological Activity. Silica, Silicosis, and Cancer: Controversy in Occupational Medicine, D. F. Goldsmith, D. M. Winn, C. M. Shy, Editors; New York, Praeger Publishers, Cancer Research Monographs, Vol. 2, pages 125-135.
- LAST JA, WARD R, TEMPLE L et coll. (2004) - Ovalbumin-induced airway inflammation and fibrosis in mice also exposed to ultrafine particles. *Inhal Toxicol* 16(2): 93-102.
- LIEBERMAN B (2003) - Are Small Particles Such a Big Problem? (26/09/2003). <http://www.techcentralstation.com/092603D.html>.
- MAUDERLY JL (2001) - Diesel emissions: is more health research still needed? *Toxicol Sci* 62(1): 6-9.
- MAYNARD A (2001) - Airborne Particulate Matter Research Projects. <http://www.pmr.org/pmr/PM.nsf/WebProj/0985EE9CE889228E85256A06006A1223>.
- MAYNARD AD, BARON PA, FOLEY M et coll. (2004) - Exposure to carbon nanotube material: aerosol release during the handling of unrefined single-walled carbon nanotube material. *J Toxicol Environ Health A* 67(1): 87-107.
- MAYNARD R, KREWSKI D, BURNETT RT et coll. (2003) - Health and air quality: directions for policy-relevant research. *J Toxicol Environ Health A* 66(16-19): 1891-904.
- MCNEILLY JD, HEAL MR, BEVERLAND IJ et coll. (2004) - Soluble transition metals cause the pro-inflammatory effects of welding fumes in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 196(1): 95-107.
- MILLSTONE E, BRUNNER E, MAYER S (1999). Beyond "Substantial Equivalence". *Nature* (401) 525-526.
- MOSSMAN BT (2000) - Mechanisms of action of poorly soluble particulates in overload-related lung pathology. *Inhal Toxicol* 12(1-2): 141-148.
- NAFSTAD P, HAHEIM LL, WISLOFF T et coll. (2004) - Urban air pollution and mortality in a cohort of Norwegian men. *Environ Health Perspect* 112(5): 610-615.
- OBERDÖRSTER G (2002) - Airborne ultrafine particles at the workplace and in the environment: cause for concern? <http://www.asip.org/mtgs/EB03/gunterab.htm>.
- OBERDÖRSTER G (2003) - Effects and fate of inhaled ultrafine particles. Nanotechnology and the Environment, Sunday, March 23, 2003 Convention Center - Room 392, Oral. <http://oasys2.confex.com/acs/225nm/techprogram/P598970.HTM>.
- OBERDÖRSTER G, FERIN J, FINKELSTEIN G et coll. (1990) - Increased Pulmonary Toxicity of Ultrafine Particles? II. Lung Lavage Studies. *J Aerosol Sci* 21(3) 384-387.
- OBERDÖRSTER G, FERIN J, GELEIN R et coll. (1991) - Inhaled ultrafine particles: evidence of their increased pulmonary toxicity. International conference of the American Lung Association and the American Thoracic Society, Anaheim, California, USA, May 12-15, 1991. *Am Rev Respir Dis* 143 (4 PART 2).
- OBERDÖRSTER G, GELEIN RM, FERIN J et coll. (1995) - Association of particulate air pollution and acute mortality: involvement of ultrafine particles? *Inhal Toxicol* 7(1): 111-124.
- OBERDÖRSTER G, SHARP Z, ATUDOREI V et coll. (2004) - Translocation of Inhaled Ultrafine Particles to the Brain. *Inhal Toxicol* 16(6-7): 437-445.
- OBERDÖRSTER G, UTELL M (2002) - Ultrafine particles in the urban air: to the respiratory tract-and beyond? *Env Health Perspect* (editorial) 110(8), A440-A441.
- OBERDÖRSTER G, YU CP (1990) - The Carcinogenic Potential of Inhaled Diesel Exhaust: A Particle Effect? *J Aerosol Sci* 21 (Suppl. 1) 397-401.
- Organics Consumers Association (2003) - Nanotech Invades the Southwest. Communiqué, September/ October 2003, Issue # 81. <http://www.organicconsumers.org/corp/nanotech102403.cfm>
- PAGAN I, COSTA DL, MCGEE JK et coll. (2003) - Metals mimic airway epithelial injury induced by in vitro exposure to Utah Valley ambient particulate matter extracts. *J Toxicol Environ Health A* 66(12): 1087-1112.
- PETERS A, DORING A, WICHMANN HE et coll. (1997a) - Increased plasma viscosity during an air pollution episode: a link to mortality? *Lancet* 349(9065): 1582-1587.
- PETERS A, WICHMANN HE, TUCH T et coll. (1997b) - Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles. *Am J Respir Crit Care Med* 155(4): 1376-1383.
- POPE CA 3RD, BATES DV, RAIZENNE ME (1995) - Health effects of particulate air pollution: time for reassessment? *Environ Health Perspect* 103(5): 472-480.
- POPE CA 3RD, BURNETT RT, THUN MJ et coll. (2002) - Lung cancer, cardiovascular mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *J Am Med Assoc* 287(9): 1132-1141. Comment in: *J Am Med Assoc* 2002 Aug 21; 288 (7): 830; discussion 830.
- POPE CA 3RD, BURNETT RT, THURSTON GD et coll. (2004) - Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation* 109(1): 71-77.
- POPE CA 3RD, DOCKERY DW, SPENGLER JD et coll. (1991) - Respiratory health and PM₁₀ pollution. A daily time series analysis. *J Am Med Assoc* 287(9): 1132-1141. Comment in: *Am Rev Respir Dis* 144, 668-674.
- POST (1996). Parliamentary Office of Science and Technology (UK) - Fine particles and Health - Technical report 82, June 1996. Douze pages.
- PRIEDITIS H, ADAMSON IY (2002) - Comparative pulmonary toxicity of various soluble metals found in urban particulate dusts. *Exp Lung Res* 28(7): 563-76.

BIBLIOGRAPHIE

RENWICK LC, BROWN D, CLOUTER A et coll. (2004) - Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types. *Occup Environ Med* 61(5): 442-447.

SALNIKOW K, LI X, LIPPMANN M (2004) - Effect of nickel and iron co-exposure on human lung cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 196(2): 258-265.

SAMET JM (2000) - What properties of particulate matter are responsible for health effects? *Inhalat Toxicol* 12 (Suppl. 1), 19-21.

SCHWARTZ J, DOCKERY DW, NEAS LM (1996) - Is daily mortality associated specifically with fine particles? *J Air Waste Manag Assoc* 46(10): 927-939.

SEAGRAVE JC, NIKULA KJ (2000) - Multiple modes of responses to air pollution particulate materials in A549 alveolar type II cells. *Inhal Toxicol* 12 Suppl 4: 247-260.

SEMMLER M, SEITZ J, ERBE F et coll. (2004) - Long-Term Clearance Kinetics of Inhaled Ultrafine Insoluble Iridium Particles from the Rat Lung, Including Transient Translocation into Secondary Organs. *Inhal Toxicol* 16(6-7): 453-459.

SERVICE RF (2004) - Nanotechnology grows up. *Science* 304, 1732-1734.

SHVEDOVA AA, CASTRANOVA V, KISIN ER et coll. (2003) - Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells. *J Toxicol Environ Health A* 66(20): 1909-1926.

TINKLE SS, ANTONINI JM, RICH BA et coll. (2003) - Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environ Health Perspect* 111(9): 1202-1208.

TISSOT S (1999) - Toxicité des particules émises par la circulation automobile : suivi et synthèse bibliographique. Rapport final, INERIS, décembre 1999, 30 pages.

VALBERG PA (2004) - Is PM more toxic than the sum of its parts? Risk-assessment toxicity factors vs. PM-mortality "effect functions". *Inhal Toxicol* 16 Suppl 1: 19-29.

WAN HO M (2004) - Nanotubes highly toxic. <http://www.i-sis.org.uk/nanotubetoxic.php>

WARHEIT D (2004) - Nanoparticles: Health impacts? (The DuPont Company, Newark, DE, USA. Available online 23 January 2004. Materialstoday, <http://www.materialstoday.com/recentissues.htm>)

WARHEIT DB, LAURENCE BR, REED KL et coll. (2004) - Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. *Toxicol Sci* 77(1): 117-125.

WICHERS LB, NOLAN JP, WINSETT DW et coll. (2004a) - Effects of instilled combustion-derived particles in spontaneously hypertensive rats. Part I: Cardiovascular responses. *Inhal Toxicol* 16(6-7): 391-405.

WICHERS LB, NOLAN JP, WINSETT DW et coll. (2004b) - Effects of instilled combustion-derived particles in spontaneously hypertensive rats. Part II: Pulmonary responses. *Inhal Toxicol* 16(6-7): 407-419.

WICHMANN HE, SPIX C, TUCH T et coll. (2000) - Daily mortality and fine and ultrafine particles in Erfurt, Germany. Part I: role of particle number and particle mass. *Res Rep Health Eff Inst* (98): 5-86; discussion 87-94.

WIESSNER JH, HENDERSON JD JR, SOHNLE PG (1988) - The Effect of Crystal Structure on Mouse Lung Inflammation and Fibrosis. *Am Rev Resp Dis* 138(2) 445-450.

WOLFF RK, KANAPILLY GM, GRIFFIS LC et coll. (1980). Deposition And Retention Of Ultrafine Aggregated Aerosols In Beagle Dogs And Rats. Annual Report of the Inhalation Toxicology Research Institute, Lovelace Biomedical and Environmental Research Institute, Diel, J. H., D. E. Bice, and B. S. Martinez, Editors; pages 225-229.

ZIMMER AT, MAYNARD AD (2002) - Investigation of the aerosols produced by a high-speed, hand-held grinder using various substrates. *Ann Occup Hyg* 46(8): 663-672.