

"On s'est engagé un peu vite, sans évaluation suffisante des impacts sur la santé"

Dominique Lison est professeur de toxicologie à l'université catholique de Louvain en Belgique. Il a dirigé au cours des dernières années plusieurs projets de recherche consacrés à la toxicité des nanotubes de carbone. Eclairages sur l'état des connaissances scientifiques actuelles sur la dangerosité pour l'homme des nanomatériaux.

Propos recueillis par
Denis Grégoire
Rédacteur en chef

Votre équipe de chercheurs a exposé des rats à des nanotubes de carbone et a mis en évidence des effets similaires à ceux de l'amiante...

DL – Nous avons administré des nanotubes de carbone multiparois (en abrégé NTC, ndlr) par injection directement dans les voies respiratoires des animaux. Au niveau inflammation et réaction fibrotique du poumon, nous avons découvert des effets qui sont très similaires à ceux causés par l'amiante.

Nous avons également mené une étude sur la génotoxicité. Comme c'est le cas pour l'amiante, nous avons également constaté que les NTC sont capables d'altérer l'intégrité du message génétique qui se trouve dans les cellules.

Après avoir identifié des effets inflammatoires, fibrotiques et génotoxiques similaires à ceux des fibres d'amiante, nous nous sommes naturellement posé la question de savoir si les NTC exerçaient une activité cancérogène. Nous avons alors mené une étude pendant deux années qui a consisté à injecter des nanotubes de carbone dans la cavité péritonéale de 250 rats. Si la même expérience menée avec des fibres d'amiante permet d'observer des tumeurs, par contre à notre grande surprise aucune des expositions aux NTC n'a causé de tumeur chez le rat. L'hypothèse la plus probable pour expliquer cela serait que les NTC que nous avons utilisés étaient trop courts. Dans le cas de l'amiante, on sait que la longueur des fibres joue un rôle prépondérant dans le développement d'un mésothéliome. Un article paru dans la revue *Nature*, après la conclusion

de nos travaux, insiste fortement sur la longueur des fibres¹. Nous n'avons donc pas pu, peut-être du fait de la longueur trop faible des NTC utilisés, démontrer d'effet cancérogène. D'autres équipes dans le monde, notamment au Japon, ont par contre montré des effets cancérogènes de certains NTC.

En collaboration avec un laboratoire turinois et l'université d'Orléans, nous avons ensuite cherché à mieux identifier les propriétés de ces nanotubes de carbone. Nous savions que les NTC produits par un processus de catalyse à partir de fer et de cobalt conservent moins de 1 % de ces métaux qui sont comme piégés à l'intérieur des NTC. Dans le cas des fibres d'amiante, on sait que leur contenu en fer constitue un facteur clé de leur toxicité. On a donc voulu se débarrasser de ces métaux potentiellement toxiques en chauffant nos NTC à 2400 degrés. Cela a remarquablement bien fonctionné mais a également eu pour effet de "nettoyer" les défauts de liaison des NTC. En effet, il faut savoir que les NTC produits industriellement ne sont jamais chimiquement parfaits. De temps en temps, il y a une liaison que l'on qualifie dans notre jargon d'"insatisfaisante". En réintroduisant lors d'expériences ultérieures des "défauts de liaison", nous sommes finalement arrivés à la conclusion que ce sont les défauts dans la structure cristalline des nanotubes qui sont responsables de leur toxicité. Si vous prenez des nanotubes débarrassés de leurs imperfections, il n'y a plus d'inflammation, il n'y a plus de génotoxicité mais, par contre, l'"effet fibrose" sur le poumon persiste.

¹ Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of the mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study, *Nature Nanotechnology* 2008, 3, p. 423 – 428.

des nanotubes individuels peuvent également subsister. Et surtout, ces nanotubes vont être utilisés dans des matériaux qui vont être usinés, sciés et ils vont donc se retrouver dans l'atmosphère. A ce stade, on ne connaît rien sur la caractérisation de ces aérosols.

Par ailleurs, une étude récente, par inhalation cette fois, réalisée dans un laboratoire BASF invite à la prudence (lire l'encadré, p. 30). Les auteurs de cette étude confirment que les lésions observées chez l'animal après instillation intra-trachéale sont retrouvées après inhalation. En outre, ils montrent qu'il faut descendre très bas en concentration de nanotubes dans l'air pour ne pas observer d'effets. C'est plutôt inquiétant car cela veut dire que la concentration sans effet est probablement très basse.

En reprenant les modes de calculs habituels utilisés pour extrapoler de l'animal à l'homme, à savoir un coefficient au minimum égal à 100, les résultats de l'étude de BASF nous amèneraient à définir un niveau de dose sans effet pour l'homme qui devrait être au moins inférieur à 1 microgramme par m³ d'air, ce qui est très bas.

Mais comment mesurer des niveaux aussi faibles sur les lieux de travail? Comment évaluer les risques quand on a affaire à des substances dont la taille est de l'ordre du milliardième de mètre?

DL – L'irruption des nanos dans le monde du travail pose un certain nombre de nouvelles questions par rapport aux pratiques habituelles d'identification d'exposition sur les lieux de travail. Traditionnellement, on mesurait le nombre de fibres dans l'atmosphère mais ces instruments de mesure ne sont pas assez précis pour les nanos. C'est un tout autre monde, auquel les outils dont nous disposons ne sont pas adaptés. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, il est impossible de définir des valeurs limites d'exposition professionnelle. On doit donc se satisfaire pour l'instant des mesures de prévention habituelles. Compte tenu que dans ce cas de figure la substitution n'est pas possible, il s'agit de travailler en vase clos, de limiter le nombre de travailleurs exposés, de mettre en place des systèmes d'extraction et de ven-

tilation, et, en dernier recours, d'adopter des mesures de protection individuelles. Il faut également prévoir une surveillance médicale des travailleurs.

Des biens contenant des nanoparticules de nature très différente, dont on ignore encore largement les propriétés toxicologiques, sont déjà disponibles dans nos supermarchés. Comment la communauté scientifique peut-elle aider le consommateur et le législateur à faire le tri entre les "bons" et les "mauvais" produits?

DL – Les réponses que le scientifique peut à ce stade apporter au politique sont très imparfaites au regard des enjeux de société posés par le développement des nanotechnologies. Si l'on regarde la littérature scientifique, on peut distinguer, en caricaturant, deux groupes de publications. Il y a celles qui sont faites par les gens qui veulent utiliser ou vendre les nanoparticules, qui ne veulent pas rater le coche de cette percée technologique, qui font vite quelques petits tests *in vitro* sur une cellule disponible avec le laboratoire du coin et qui publient, généralement dans des revues de chimie, de technologie, etc., que ces nanoparticules ne sont pas dangereuses. Et puis, il y a les toxicologues qui eux sont en train de découvrir que parfois la même nanoparticule, mais regardée de manière plus consciencieuse, présente des propriétés dangereuses. Dans le domaine des nanos, il faut bien constater que de nombreuses études toxicologiques sont à jeter à la poubelle. Beaucoup de gens sans beaucoup de compétences se sont lancés dans ce nouvel "eldorado pour toxicologues" parce qu'il y a beaucoup de budgets de recherche qui ont été débloqués par les pouvoirs publics.

Concernant la mise sur le marché de biens liés aux nanotechnologies, mon impression demeure qu'on s'est engagé un petit peu vite, sans évaluation suffisante des impacts sur la santé et l'environnement. C'est par exemple le cas avec les nombreuses variétés de poudres d'oxyde de titane, utilisées notamment dans les crèmes solaires. Au moins une dizaine de publications scientifiques sérieuses indiquent que ces poudres sont capables de causer des effets génotoxiques. ●

Quelles recommandations faire aux producteurs sur base de ces découvertes?

DL – On peut dire aux producteurs que la quantité de défauts des NTC, qui est mesurable par des techniques simples et peu coûteuses, peut être un bon indicateur de la toxicité de leurs nanotubes. La longueur et les défauts des NTC sont deux facteurs clés à considérer avec beaucoup d'attention.

Ces expériences menées sur l'animal sont contestées par les industriels qui considèrent que les conditions d'exposition ne correspondent pas à la réalité d'une exposition humaine...

DL – Tout le monde dans la communauté toxicologique a travaillé en instillant des NTC chez la souris car générer un aérosol de nanotubes de carbone était techniquement très difficile. En effet, les nanotubes ont tendance à s'agglomérer pour former des agrégats, des grosses boules, ce que certains appellent l'"effet plat de spaghettis".

Les industriels vont vous dire: "Tout ce que l'on retrouve dans l'atmosphère, ce sont des agrégats, et donc ce n'est pas respirable et il y a peu de chance que les nanotubes arrivent dans les voies respiratoires." Cela encourage l'idée que même si le nanotube en soi est dangereux, le risque pour la santé humaine est faible du fait de cette tendance à former des agrégats non inhalables. Cette manière de voir les choses n'est que partiellement vraie. En effet, rien ne dit que 100 % de ce que l'on trouve dans l'atmosphère sont des agrégats,

Pour en savoir plus sur les travaux menés par l'équipe du professeur Lison

- Genotoxicity of nanomaterials: DNA damage and micronuclei induced by carbon nanotubes and graphite nanofibres in human bronchial epithelial cells *in vitro*, *Toxicology Letters* 2009, vol. 186, n° 3, 8 mai 2009, p. 166-173.
- Absence of carcinogenic response to multiwall carbon nanotubes in a 2-year bioassay in the peritoneal cavity of the rat, *Toxicol Sci.* 2009 Aug, 110(2), p. 442-8.
- Structural defects play a major role in the acute lung toxicity of multiwall carbon nanotubes: toxicological aspects, *Chem Res Toxicol.* 2008 Sep, 21(9), p. 1698-705.