

N° 46

Mai
2011

VIGItox

Comité de rédaction

J. Descotes

C. Payen

C. Pulce

F. Testud

T. Vial

ISSN 2102-7196

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03

EDITORIAL Toxiques et morts statistiques

La couverture médiatique des alertes sanitaires cite souvent le nombre de décès qui seraient imputés à telle ou telle exposition, chimique ou médicamenteuse. Si les médias sont, à l'évidence, friands de ces chiffres qui frappent les esprits, leur ambiguïté doit être soulignée. Lorsque des données épidémiologiques sont disponibles, elles permettent souvent de déterminer le risque relatif, c'est-à-dire l'estimation statistique de l'accroissement de risque d'un événement pathologique dans la population exposée par rapport à la population non exposée. En se basant sur l'incidence spontanée de cet événement dans la population générale, le risque relatif calculé et la taille de la population exposée, un raccourci rapide conduit à déclarer que telle exposition ou tel médicament est ou sera responsable de 100 ou 1000 cas d'une maladie donnée ou de décès. Que le nombre des décès imputables au Médiator^o ait pu être estimé entre 500 et 2000, démontre qu'il s'agit bien d'une estimation statistique et pas d'un dénombrement de décès réels. Il convient donc de parler de "morts statistiques". Pour le toxicologue, cette notion est périlleuse : en effet, rares sont les pathologies pour lesquelles existe un niveau de certitude scientifique permettant d'affirmer qu'une exposition donnée en est la seule cause. Comment établir un lien avéré de causalité, chez un individu donné, entre une exposition professionnelle ou environnementale et la survenue d'une maladie de Parkinson, d'un cancer de la prostate ou d'un lymphome ? Les études épidémiologiques permettent d'identifier ce lien et d'en déterminer l'importance dans la population, mais jamais à l'échelon individuel. Un excès de décès (exprimé en "morts statistiques") dans la population générale permet rarement de conclure chez un individu donné, exposé à un toxique, que son décès est la conséquence directe et avérée de cette exposition.

J. Descotes

Exposition chronique à doses excessives de paracétamol au cours des dépendances aux antalgiques associant opiacés et paracétamol.

En raison de la commercialisation de formes pharmaceutiques combinant le paracétamol à un opiacé, la dépendance aux opiacés (à visée substitutive ou secondaire à un traitement antalgique chronique) a pu s'accompagner d'une consommation chronique de paracétamol à des doses excédant largement les doses classiquement rattachées à un risque hépatotoxique.

L'intoxication aiguë par le paracétamol est bien connue. Sa toxicité repose sur la formation d'un métabolite réactif la N-acétylparabenzoinone-imine ou NAPQI. Le métabolisme du paracétamol repose très majoritairement (environ 90%) sur la glucuroconjugaison et la sulfoconjugaison, donnant naissance à des métabolites inactifs. Seuls 10% subissent une oxydation principalement via le CYP2E1, cette voie métabolique mineure aboutissant à la

NAPQI. Dans des conditions normales d'utilisation, cette dernière est neutralisée par liaison au groupement thiol du glutathion. En revanche, au cours d'une intoxication aiguë, les réserves en glutathion de l'organisme sont rapidement épuisées et la NAPQI n'est plus neutralisée. Elle peut alors se lier aux protéines membranaires des hépatocytes et provoquer une lyse hépatocyttaire centrolobulaire, pouvant aboutir à une atteinte hépatique majeure. La dose exposant à un risque hépatotoxique probable, dans un contexte d'intoxication aiguë, se situe entre 175 et 200 mg/kg (soit 10-12 g pour un adulte de poids moyen).

Dans les cas de dépendance aux antalgiques associant paracétamol et opiacés (principalement la codéine), il semble que l'atteinte hépatique ne soit pas systématique comme en témoignent des

Dans ce numéro :

Editorial	1
Exposition chronique à doses excessives de paracétamol au cours des dépendances aux antalgiques associant opiacés et paracétamol	1-2
Traitements antihypertenseurs chez la femme en âge de procréer, enceinte ou qui allaite	2-3
Risque de réaction d'hypersensibilité à la pristinamycine	3
Toxicité aiguë des médicaments anti-épileptiques bloquant les canaux sodiques	4
Fiche technique : Les nanoparticules vers une nouvelle discipline, la nanotoxicologie ?	

publications faisant état de consommation de paracétamol pendant plusieurs mois pouvant atteindre 19 g/j. Ces données ont pu être confirmées par l'analyse présentée devant la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes, de 297 notifications spontanées d'abus ou de dépendance aux spécialités associant paracétamol et codéine, recueillies entre janvier 2000 et juin 2009. Bien que le bilan hépatique n'ait été disponible que pour 52 patients, il s'est avéré normal chez 20 d'entre eux, parmi lesquels 16 consommaient plus de 4 g/j (dont 8, plus de 11 g/j). Le mécanisme à l'origine de cette bonne tolérance hépatique chez certains patients n'est pas complètement élucidé. Les données expérimentales mettent en évidence une meilleure tolérance hépatique après exposition à des doses de paracétamol progressivement croissantes. La dose létale 50% (DL50) chez la souris est ainsi multipliée par 4. Par ailleurs, l'examen histologique suggère une atteinte hépatique plus diffuse avec une localisation centrolobulaire et périportale. Diverses hypothèses physiopathologiques essayent d'expliquer cette relative tolérance hépatique après administration répétée de para-

cétamol chez certains patients : auto-induction des voies de conjugaison au dépend de la voie oxydative préservant ainsi les réserves en glutathion ; variabilité interindividuelle de l'activité du CYP2E1, de la vitesse de vidange gastrique et/ou de la résorption intestinale du paracétamol (avec une Cmax retardée) ; capacité intacte de régénération des hépatocytes ?

Cette bonne tolérance hépatique, cependant, n'est pas constante puisque 32 des 52 bilans hépatiques collectés (61,5%) par le système français d'addictovigilance étaient anormaux, dont 14 cas pour des doses inférieures à 11 g/j (dont 1 pour des doses inférieures à 4 g/j). En l'absence de facteur prédictif identifié, il est nécessaire de vérifier le bilan hépatique dans toutes les situations où une prise chronique de paracétamol à dose excessive est suspectée. En l'absence d'anomalie du bilan hépatique, l'arrêt de la consommation est le seul objectif à atteindre. En cas d'anomalie du bilan hépatique, une administration de N-acétyl-cystéine est bien souvent initiée, bien que son intérêt n'ait pas été démontré.

A. Boucher

Traitements antihypertenseurs chez la femme en âge de procréer, enceinte ou qui allaite

L'hypertension artérielle (HTA), première cause de mortalité maternelle gravidique, complique 5 à 10% des grossesses avec 2 situations distinctes : d'une part, l'HTA gravidique, traduction d'une maladie placentaire, qui se révèle après la 20ème semaine et complique 6 à 7% des grossesses ; d'autre part, l'HTA chronique qui préexiste à la grossesse et dont la fréquence (1 à 3%) tend à augmenter avec l'accroissement de l'âge des femmes enceintes et des comorbidités associées (DNID, obésité). La pré-éclampsie est une complication possible de ces deux formes d'HTA.

Lors du premier trimestre, la question de l'évaluation du risque de malformations chez une femme traitée pour HTA chronique doit être envisagée. On peut rappeler que la pression artérielle diminue physiologiquement en début de grossesse, ce qui peut rendre possible, en cas d'HTA chronique légère à modérée, la diminution voire l'arrêt du traitement moyennant un suivi régulier. Concernant l'évaluation du risque malformatif, aucun des antihypertenseurs habituellement utilisés n'est considéré, à ce jour, comme tératogène. Le niveau d'information est cependant variable selon les classes ou les molécules considérées. Les données rassurantes les plus nombreuses concernent les β -bloquants et, à un moindre degré, la méthylodopa ou des diurétiques comme le furosémide ou l'hydrochlorothiazide. Pour les calcium-bloquants, et malgré le potentiel tératogène expérimental (anomalies squelettiques et cardiaques) de certaines molécules, les données cliniques disponibles n'indiquent pas d'augmentation du risque malformatif. Les molécules les mieux évaluées sont la nifédipine, la fêlodipine et le vérapamil. La suspicion d'un effet tératogène des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (IEC, sartans, inhibiteurs de la rénine tel que aliskiren)

repose sur une seule étude dont les résultats (Vigitox n°31) n'ont pas été confirmés par d'autres études plus récentes. Pour les autres molécules, les données sont insuffisantes mais sans élément justifiant une inquiétude.

Après le diagnostic de la grossesse ou en cas d'HTA gravidique, se pose le problème de la poursuite de la prise en charge thérapeutique ou celle de l'initiation d'un traitement. A ce stade de la grossesse, l'arrêt des inhibiteurs du système rénine-angiotensine s'impose en raison de leur toxicité sur le rein fœtal avec des répercussions cliniques graves de type oligamnios, anamnios, mort fœtale in utero, insuffisance rénale anurique néonatale, hypoplasie osseuse et pulmonaire (Vigitox n°21). Il en est de même pour les diurétiques en raison d'un risque d'hypovolémie et de diminution potentiellement préjudiciable de la perfusion placentaire en cas de pré-éclampsie ou d'éclampsie. En fonction des données disponibles, le traitement médicamenteux de l'HTA gravidique peut faire appel à un antihypertenseur central (méthylodopa), à un β -bloquant (labétalol) ou à un calcium-bloquant (nifédipine). Les β -bloquants semblent à privilégier en raison de leur efficacité, de la bonne tolérance maternelle et d'un recul clinique important. Le lien entre traitement par β -bloquant et risque de retard de croissance intra-utérin reste débattu, particulièrement pour l'aténolol, et la pathologie hypertensive maternelle reste sans doute le déterminant le plus important de ce risque. En revanche, l'utilisation d'un β -bloquant jusqu'au terme conduit à un risque d'hypoglycémie, de bradycardie, d'hypotension et éventuellement de détresse respiratoire chez le nouveau-né, justifiant une surveillance néonatale renforcée au moins pendant les deux premiers jours de vie.

En résumé, il n'y a pas lieu d'inquiéter une

femme exposée en début de grossesse à un antihypertenseur. Par anticipation, le choix d'un antihypertenseur chez la femme en âge de procréer devrait tenir compte de l'éventualité de la survenue d'une grossesse non planifiée et de la nécessité éventuelle de poursuivre ce traitement pendant toute la grossesse. Il doit donc reposer sur des molécules pour lesquelles la sécurité d'utilisation au cours du premier trimestre de la grossesse est bien documentée et dont l'efficacité et la tolérance au-delà du premier trimestre sont suffisamment étayés. Le labétalol et le métoprolol, et en deuxième intention le propranolol, la méthyldopa ou la nifédipine répondent à ces critères et devraient donc être privilégiés chez la femme en âge de procréer. En revanche, il est préférable d'éviter les inhibiteurs du système rénine-angiotensine afin de prévenir le risque toujours possible de la poursuite de ce traitement au delà de 12 SA (cf ci-dessus), et de déconseiller les autres molécules en raison d'une insuffisance de données vis-à-vis du risque malformatif.

Si la poursuite ou l'initiation d'un traitement antihypertenseur est nécessaire en post-partum, celui-ci devrait être compatible avec un éventuel allaitement maternel. Dans le groupe des β -bloquants, le propranolol, le labétalol et l'oxprénolol sont les molécules de choix alors que l'aténolol et l'acébutolol sont déconseillés en raison de quelques cas d'effets indésirables rapportés chez le nouveau-né allaité (Vigitox n°38). Les autres β -bloquants sont à éviter en raison d'une insuffisance de données. Parmi les inhibiteurs calciques, la nifédipine et la nifédipine sont à privilégier car elles exposent très peu le nouveau-né allaité (< 1% de la posologie pédiatrique), sans effet indésirable décrit lors de l'allaitement, y compris en

cas de prématurité. Le passage dans le lait de la nimodipine, de la nitrendipine, du vérapamil ou du diltiazem est faible (estimé à moins de 1% de la dose maternelle ajustée au poids ou DMAP), mais le nombre de suivis encore limité justifie de les réserver en seconde intention. Il n'existe aucune donnée pour les autres inhibiteurs calciques qui doivent donc être a priori déconseillés. Pour les antihypertenseurs centraux, la préférence ira à la méthyldopa en raison d'une exposition très faible (<1% DMAP) ou nulle (molécule indétectable chez 2 enfants allaités) pour le nourrisson. A contrario, la clonidine devrait être évitée puisqu'elle est retrouvée en quantité importante dans le lait maternel et que les taux plasmatiques mesurés chez les enfants allaités correspondent à 2/3 des concentrations plasmatiques maternelles. Dans certaines situations, en particulier en cas de diabète ou de lupus associé, la réintroduction en post-partum d'un IEC peut être justifiée. Les molécules de choix sont alors le captopril et l'énalapril (exposition maximale correspondant à 3% des posologies pédiatriques) et, dans une moindre mesure, le bénézapril et le quinapril (exposition maximale correspondant à 3% de la DMAP). En l'absence de données, il convient d'éviter les autres IEC, les sartans ou l'aliskiren. Quelle que soit la molécule choisie, une surveillance clinique du nouveau-né à la recherche d'une hypotension, d'une bradycardie ou d'une hypoglycémie (en cas d'exposition aux β -bloquants) est préconisée au cours des premiers jours de vie et ce, particulièrement en cas d'association thérapeutique.

A. Gouraud, T. Vial

Risques de réactions d'hypersensibilité à la pristinamycine.

La pristinamycine (Pyostacine®) est le seul représentant encore commercialisé en France de la famille des synergistines. Son activité principalement anti-staphylococcique explique son utilisation dans les infections cutanées, osseuses et ORL. Son profil de toxicité est marqué par une fréquence élevée d'effets indésirables sous la forme de manifestations d'hypersensibilité immédiate ou retardée. Ainsi, en 2010, ces manifestations représentaient près de 75% des effets indésirables notifiés au système national de Pharmacovigilance et pour lesquels la pristinamycine était considérée comme médicament suspect. Les réactions d'hypersensibilité retardée sont majoritaires (environ 2/3 des cas), se traduisant le plus souvent par des éruptions érythémateuses sévères et nécessitant une hospitalisation dans la moitié des cas. On retrouve également des cas de syndrome d'hypersensibilité (DRESS) et des toxidermies bulleuses graves dans lesquelles le rôle de la pristinamycine a pu être confirmé par la positivité des tests épicutanés. Surtout, la pristinamycine est une cause majeure de pustulose exanthématique aigue généralisée (PEAG), pathologie pouvant survenir dès le premier jour de traitement et associant une éruption cutanée pustuleuse, une fièvre et une hyperleucocy-

tose pour laquelle une prise en charge hospitalière est souvent nécessaire. Dans la dernière publication des cas de PEAG issus du registre international Regiscar, la pristinamycine, bien que commercialisée uniquement en France, est suspectée dans plus de 10% des cas. Ces données confirment celles d'une étude de pharmacovigilance française portant sur les PEAG notifiées entre 1985 et 2001, et qui retrouvait la pristinamycine comme médicament le plus fréquemment associé à ce risque, avec un rôle évoqué dans 18% des cas de PEAG. La pristinamycine est également impliquée dans des réactions d'hypersensibilité immédiate dont le spectre va de la simple urticaire au choc anaphylactique avéré.

La pristinamycine est un anti-staphylococcique efficace, y compris contre certaines souches multi-résistantes. Compte tenu de son profil de tolérance médiocre et afin de limiter l'apparition de résistance, sa place devrait probablement être réservée aux infections à staphylocoques, graves et documentées. Dans les autres situations (prophylaxie, antibiothérapie probabiliste...), nous pensons qu'une alternative ayant un meilleur rapport bénéfice-risque doit lui être préférée.

A. Gouraud, T. Vial

Toxicité aiguë des médicaments anti-épileptiques bloquant les canaux sodiques

La crise d'épilepsie résulte d'une décharge neuronale excessive qui peut être contrôlée par une action à divers niveaux, que ce soit les canaux ioniques (sodiques, potassiques, calciques), une inhibition du système glutamatergique neuro-excitateur ou une activation du système gabaergique (GABA-A) neuro-inhibiteur. Bien que chaque médicament anti-épileptique (MAE) ait une cible d'action principale, beaucoup ont des mécanismes d'action accessoires qui peuvent participer à l'expression clinique du surdosage. Le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants, principal mécanisme d'action de la carbamazépine (Tégrétol[®]) et de la phénytoïne (Dihydant[®], Dilantin[®]), est également un effet avéré de la lamotrigine (Lamictal[®]), de l'oxycarbazépine (Trileptal[®]) et du lacosamide (Vimpat[®]) ; il participe à l'action multifactorielle du topiramate (Epilem[®]) et probablement à celle du zonisamide (Zonégran[®]) ; c'est un mécanisme d'action accessoire pour le valproate. Ce mécanisme est responsable d'un effet stabilisant de membre dont les conséquences cardiaques (notamment les troubles de conduction intra-ventriculaire) ou neurologiques (convulsions) sont redoutés en cas d'intoxication aiguë.

Les données concernant les intoxications aiguës par la carbamazépine et la phénytoïne sont nombreuses et font état principalement de troubles neurologiques à type de coma, volontiers retardé de plusieurs heures, de manifestations choréo-athétosiques et de convulsions ; les troubles cardiaques sont rares et l'apanage des intoxications massives ou des surdosages par voie intra-veineuse pour la phénytoïne. Bien que dérivé de la carbamazépine, l'oxycarbazépine serait à l'origine d'intoxications aiguës moins sévères (troubles isolés de la conscience) en raison de sa qualité de prodrogue nécessitant une activation métabolique par des voies saturables ; cependant les observations publiées restent encore peu nombreuses. Les intoxications aiguës par la lamotrigine semblent majoritairement bénignes (somnolence, troubles cérébelleux, troubles digestifs) ; quelques rares cas de convulsions ont été rapportés chez des patients, épileptiques ou non, et une seule observation publiée mentionne un discret élargissement du QRS. Il n'existe aucune donnée concernant les conséquences d'une intoxication aiguë par le lacosamide, à l'exception d'une intoxication polymédicamenteuse sévère (coma, convulsions, hypotension), d'évolution favorable, associant, chez une épileptique traitée, 12 g de lacosamide à d'autres MAE, et pour laquelle seul un allongement de l'espace PR, sans autre

anomalie électrocardiographique, a été spécifiquement attribué au lacosamide en raison des données des essais cliniques impliquant la forme injectable. Les quelques rares cas d'intoxication aiguë par le topiramate publiés récemment ne sont pas susceptibles de modifier notre évaluation de septembre 2007 (cf VIGItox n°35), mais ils renforcent la nécessité d'une surveillance hospitalière de quelques heures en raison du risque de convulsions précoces, notamment en cas d'ingestion massive. Seuls 2 cas d'intoxication polymédicamenteuse impliquant du zonisamide ont été rapportés : un cas rapportant un coma avec dépression respiratoire, bradycardie et hypotension chez une patiente de 26 ans ayant ingéré une quantité inconnue de zonisamide et de clonazépam ; un cas rapportant un décès chez une patiente de 18 ans, épileptique traitée, ayant ingéré 4,8 g de zonisamide et ayant présenté un état de mal épileptique, un coma puis un arrêt cardiaque et pour lequel, la présence de diphenhydramine, mirtazapine et caféine dans les urines n'a pas permis de conclure formellement à la responsabilité du zonisamide. En ce qui concerne les intoxications aiguës par le valproate, la survenue de convulsions doit faire rechercher des perturbations métaboliques liées à un dysfonctionnement mitochondrial (cf VIGItox n°21) alors que son éventuel effet stabilisant de membrane pourrait participer aux troubles cardiaques observés dans les intoxications massives s'accompagnant de taux plasmatiques de l'ordre de 1000 mg/L.

Malgré un mécanisme d'action pouvant faire redouter un risque toxique majeur, les conséquences de ces intoxications aiguës restent principalement liées aux effets neurologiques (coma, convulsions) partagés par la plupart des MAE, sans spécificité quant à leur mode d'action. Cependant, la prudence s'impose pour le lacosamide et le zonisamide en raison du manque de données.

C. Payen

Ecrivez-nous

Centre Antipoison
Centre de Pharmacovigilance
162, avenue Lacassagne
69424 Lyon Cedex 03

Tél. : 04 72 11 94 11 - Fax : 04 72 11 69 85

Appelez-nous

Centre Antipoison
04 72 11 69 11

Toxicovigilance
04 72 11 94 03

Pharmacovigilance
04 72 11 69 97

Pharmaco
Dépendance
04 72 11 69 92

Les nanoparticules : vers une nouvelle discipline, la nanotoxicologie ?

Fiche Technique
de Toxicovigilance

Les nanoparticules (NP) ou ENMs (engineered nanomaterials) sont des particules fabriquées industriellement dont la structure comporte au moins une dimension inférieure à 0,1 µm ou 100 nm. Ce sont essentiellement des particules minérales, dont les applications sont multiples (industries cosmétique, aéronautique, automobile, électronique, chimie et matériaux, secteur de la santé...) :

- Dioxyde de titane (TiO₂) : filtre solaire anti-UV, catalyse thermique, façades autonettoyantes, épuration d'air...
- Noir de carbone (NC) : pneumatiques, encres, pigments, peintures, vernis, durites...
- Nanotubes de carbone (CNT : Carbon Nanotubes) : monofeuillets (SWCNT : single-walled CNT) ou multifeuillets (MWCNT : multi-walled CNT). Composites et polymères, pneumatiques, aéronautique, électronique (diodes...), articles de sport (raquette, vélo).
- Nanoargiles : fabrication d'emballages, industrie agroalimentaire, synthèse des matières plastiques (agents anti-feu).
- Silice synthétique : pneumatiques.
- Alumine(s) : éclairage, cristaux artificiels, résines époxy, abrasifs.
- Terres rares : oxyde de cérium (pots catalytiques), samarium (fabrication d'aimants permanents), terres rares à propriétés optiques : luminophores des écrans de télévision couleur, éclairages fluorescents, marquage de signalisation, radiographie médicale.
- Autres : métaux (argent, or, platine, cuivre, SiO₂), fullerènes C₆₀, céramique, biopolymères (polystyrène, nylon, résines).

Le développement industriel exponentiel des nanomatériaux implique de nouvelles expositions professionnelles et environnementales. De nombreuses interrogations s'en suivent quant aux effets sanitaires possibles, mais le manque d'études épidémiologiques ne permet pas, aujourd'hui, aux toxicologues d'établir une évaluation solide du risque sanitaire des NP. Chez l'homme, seules les études de pollution atmosphérique sont disponibles. Les données expérimentales qui montrent des effets biologiques des NP sur les appareils respiratoire et cardiovasculaire, incitent à la prudence. Les inquiétudes reposent sur le fait qu'un composé non toxique sous forme micrométrique, comme le dioxyde de titane, est susceptible de le devenir lorsqu'il est sous forme nanométrique. Les NP sont diverses et la nanotoxicologie se tourne vers l'évaluation des NP en prenant en compte leurs propriétés spécifiques : structure, biocinétique, biopersistance dans les tissus et caractéristiques physicochimiques (concentration surfacique, degré d'agrégation et réactivité de surface).

Toxicité expérimentale

Une revue de la littérature récente a colligé près de 428 études publiées concernant 965 NP. Toutefois, les études expérimentales disponibles, in vitro et in vivo (rongeurs), concernent essentiellement le dioxyde de titane et les nanotubes de carbone.

Effets sur le système respiratoire :

- Effet pro-oxydant in vitro (SWCNT, NC, TiO₂)
- Effet pro-inflammatoire, formation de granulomes épithélioïdes (SWCNT, TiO₂)
- Fibrogenèse : fibrose pulmonaire (CNT purifiés)

Effets sur le système cardiovasculaire :

- Lésions dose-dépendantes de l'ADN et augmentation du stress oxydatif in vitro sur cellules endothéliales aortiques humaines (CNT, TiO₂) et in vivo au niveau de l'aorte chez la souris (SWCNT)
- Perturbations des médiateurs de l'inflammation dans les cellules cardiaques (dès 7 jours d'exposition) in vivo (CNT)
- Lésions endothéliales et progression accrue de l'athérosclérose in vivo (SWCNT)
- Effet prothrombotique in vivo (instillation intratrachéale de TiO₂ chez le rat)

Cancérogénicité :

En l'état actuel des connaissances, il est impossible d'exclure la possibilité d'effets génotoxiques, mutagènes et/ou cancérogènes de certaines NP.

Peu d'études ont évalué la génotoxicité des NP in vitro et les résultats sont parfois contradictoires : pour les NP de TiO₂, le test d'Ames et le test d'aberrations chromosomiques sont négatifs, alors que les tests sur cellules humaines lymphoblastoïdes sont positifs à certaines concentrations.

Des études animales ont mis en évidence un effet cancérogène chez le rongeur exposé au TiO₂ nanométrique. L'excès de cancers pulmonaires observé a conduit le CIRC à modifier la classification du TiO₂ en 2006, de classe 3 (« ne peut être classé du point de vue de sa cancérogénicité ») en classe 2B (« cancérogène possible pour l'homme »).

Les caractéristiques physiques des MWCNT sont proches de celles de certaines fibres minérales d'amiantes. Une étude japonaise a montré qu'une injection intrapéritonéale unique de MWCNT induisait des mésothéliomes péritonéaux chez la souris. Les MWCNT inhalés sont-ils capables de migrer jusqu'aux sites sensibles situés au niveau du mésothélium pleural ?

Toxicocinétique

- **Par inhalation** : les phénomènes de passage de NP in vivo à travers l'épithélium pulmonaire vers la circulation sanguine et les ganglions lymphatiques sont préoccupants. Ce passage semble d'autant plus important que le diamètre des NP est faible (< 2 nm). Les principaux organes de stockage des NP sont le poumon, le foie, la rate, les reins, le cerveau, les testicules et le thymus. Chez l'homme, cette translocation est contestée. Cependant, une étude chez 5 volontaires sains a montré un passage systémique de NP radiomarquées. Une étude chez le rat par inhalation a retrouvé des NP dans le cerveau, le cervelet et le bulbe olfactif (deux hypothèses ont été évoquées : translocation neuronale via le bulbe olfactif ou translocation pulmonaire, puis passage à travers la barrière hémato-encéphalique).
- **Par voie digestive** : un transfert de NP ingérées a été démontré in vivo pour les CNT et les NP d'or colloïdal : les organes cibles sont le foie, les reins, la rate, les poumons et le cœur. Cette voie d'exposition est importante à considérer en raison des phénomènes de déglutition des particules inhalées chez l'homme. Ces résultats doivent être complétés.
- **Par voie cutanée** : des études chez l'homme sur peau saine ne montrent pas de passage transcutané. La pénétration jusqu'au derme est négligeable, excepté le long des follicules pileux. Des études ont cependant montré un faible passage transcutané de TiO₂ qui se ferait par frottement ou sur peau lésée.
- **Barrière placentaire** : une étude chez des rates gestantes a montré que des NP de 1,4 nm pouvaient s'accumuler dans le placenta, ainsi que chez le fœtus, en faible quantité, après franchissement de la barrière placentaire.

Peu de données disponibles chez l'homme

La déposition des particules dans l'arbre respiratoire humain a été étudiée en fonction de la granulométrie des particules inhalées. Les NP de diamètre compris entre 10 et 100 nm se déposent majoritairement dans les alvéoles pulmonaires, dans une proportion nettement supérieure à celle des particules micrométriques. La majorité des particules les plus fines (1 nm) se dépose dans la région nasopharyngée.

Les études humaines en exposition contrôlée montrent que la fraction déposée des NP augmente chez les personnes atteintes de BPCO lors d'un exercice physique et chez les asthmatiques. L'exposition de sujets asthmatiques à 10 µg/m³ de carbone nanométrique pendant 2 heures est restée sans effet, tandis que des sujets sains exposés à 50 µg/m³ ont présenté une obstruction transitoire des petites voies aériennes.

Les effets sur la santé des NP ne sont pas documentés, à l'heure actuelle, par des études épidémiologiques réalisées en milieu de travail. Une publication coréenne récente rapporte 7 cas d'atteinte respiratoire (pneumopathie interstitielle) chez des femmes exposées depuis 5 à 13 mois à des aérosols de NP de polyacrylates dans des solvants organiques, mais les expositions aux NP (ainsi que les coexpositions) sont insuffisamment documentées dans cette étude et la responsabilité des NP reste incertaine.

On ne dispose que d'études de pollution atmosphérique concernant les expositions aux particules micrométriques et ul-

trafines (PUF) en air ambiant (particules diesel). Elles semblent montrer, pour certains groupes de la population, un impact des PUF sur les appareils respiratoire et cardiovasculaire. Une morbidité accrue chez les personnes sensibles (enfants, asthmatiques, coronariens) a été rapportée. Une étude américaine a mis en évidence une association entre l'exposition aux particules fines (PM_{2,5}) et la mortalité globale. Cependant, ces études sont peu nombreuses ; de plus, se pose le problème de l'évaluation des expositions et des nombreux biais possibles (co-expositions à d'autres polluants atmosphériques et/ou au tabac).

Conclusion

La nanotoxicologie est en construction ; elle repose sur une approche multidisciplinaire. Les données disponibles, encore peu nombreuses, sont disparates et parfois contradictoires. Les études expérimentales in vitro et in vivo ont montré des effets biologiques sur les appareils respiratoire (effets pro-oxydants, pro-inflammatoires et profibrosants) et cardiovasculaire (effets prothrombotiques et pro-athérogènes). Leur interprétation doit rester très prudente, car l'extrapolation à l'homme est difficile : utilisation de doses très élevées, administrations uniques ou de courte durée, études limitées aux effets à court terme, ce qui est très différent des conditions réelles d'exposition chez l'homme, qui sont au contraire chroniques et à faible dose.

Les inquiétudes actuelles reposent d'une part sur le fait qu'un composé non toxique sous forme micrométrique pourrait le devenir sous forme nanométrique (effet cancérigène du dioxyde de titane nanométrique pour le poumon du rongeur), et d'autre part sur les données animales montrant un passage, certes faible, des NP par voie respiratoire et digestive, mais pouvant conduire à d'éventuels effets systémiques. Chez l'homme, la translocation des NP dans le compartiment sanguin est davantage contestée.

A ce jour, il n'existe pas d'étude épidémiologique réalisée en milieu de travail. L'évaluation des expositions professionnelles butte sur des difficultés métrologiques (instruments de mesure non spécifiques de la NP étudiée, stratégies de mesures difficiles à déterminer, bruit de fond, concentrations massiques inappropriées, difficultés d'interprétation...). Très peu de mesures sont actuellement possibles.

En France, seule une note de la Direction Générale du Travail, datée du 18 février 2008, établit des recommandations pour la protection des travailleurs exposés aux NP. Il n'existe aucune valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) pour les NP. En l'absence de texte réglementaire, la démarche de prévention en milieu professionnel repose donc sur des mesures de précaution. De nouvelles études sont nécessaires pour répondre aux nombreuses questions qui se posent.

S. Sabouraud

Classez la Fiche Technique de
chaque numéro de VIGItox