

Les nanotechnologies produisent des matériaux à l'échelle du nanomètre appelés nanomatériaux. Les nanomatériaux ont des propriétés spécifiques, très intéressantes d'un point de vue industriel, ce qui explique leur production et leur utilisation croissantes dans des produits de consommation courante, et en particulier dans des produits d'hygiène personnelle. Cependant, des inquiétudes s'expriment concernant leur potentielle toxicité pour la santé humaine. Dans cet article, nous proposons une synthèse des connaissances actuelles concernant les effets des nanomatériaux sur la santé. Devant le champ quasi-vierge de ces connaissances, il apparaît urgent, d'une part, de développer les recherches en toxicologie sur ces nouveaux matériaux et, d'autre part, de disposer d'informations de la part des producteurs de nanomatériaux pour pouvoir mesurer les niveaux d'exposition des personnes qui les manipulent. Ceci est un préalable à la mise en place de mesures de précaution sanitaire appropriées, si cela s'avère nécessaire.

Les nanomatériaux sont-ils dangereux pour notre santé ?

Sophie Lanone, Jorge Boczkowski, Institut Mondor de Recherche Biomédicale (Inserm U955, Équipe 04, Institut national de la santé et de la recherche médicale et Université Paris Est Créteil Val-de-Marne), Faculté de médecine de Créteil, 94010 Créteil, France

Les nanotechnologies sont définies comme l'ensemble des techniques visant à concevoir, caractériser et produire des matériaux à l'échelle du nanomètre (1/50 000 de l'épaisseur d'un cheveu humain). Les nanomatériaux sont eux-mêmes constitués de nano-objets, ainsi définis du fait de l'échelle nanométrique (moins de 100 nanomètres) de l'une au moins de leurs dimensions (longueur, diamètre ou épaisseur). Si une seule de leurs dimensions est nanométrique, on parle de nanofeuillet (graphite par exemple). Si l'objet a une structure nanomé-

trique bidimensionnelle, on parle alors de nanotube ou nanofil. Enfin, si c'est la structure tridimensionnelle de l'objet dans son ensemble qui est nanométrique, on parle alors de nanoparticule. Parmi les nano-objets, il est possible de distinguer ceux d'origine naturelle (produits de l'activité photochimique ou volcanique par exemple), et ceux issus de l'activité de l'homme, dont une partie est produite de façon non intentionnelle secondairement à différents processus physico-chimiques (combustions diverses, émissions par les moteurs diesel), et une autre partie fabri-

quée intentionnellement dans un but industriel ou de recherche (on parle alors de nanoparticules manufacturées).

Les nanoparticules manufacturées les plus utilisées dans les produits de consommation courante sont le nanoargent, les nanoxydes métalliques (dioxyde de titane, oxyde de zinc), les nanotubes de carbone (Figure 1), le dioxyde de silice et l'or.

Du fait de leur taille, les nano-objets ont des comportements inédits par rapport aux matériaux de même composition chimique mais de taille plus importante. En effet, la taille de ces structures entraîne

une augmentation de la proportion des atomes présents à leur surface, pouvant conduire à une plus grande réactivité de surface, une résistance ainsi qu'à une flexibilité élevées et une conductivité électrique et thermique importante. Elles peuvent également avoir des propriétés bactéricides. Ces particules ont naturellement tendance à s'agréger, formant des structures de taille plus importante. Les applications technologiques sont nombreuses, notamment dans les secteurs industriels innovants, tels que l'industrie cosmétique, l'industrie automobile et le secteur de la santé (Tableau I). Les enjeux économiques liés à l'avènement des nanotechnologies sont considérables. Cependant, face à ces nouvelles technologies prometteuses et de plus en plus répandues dans notre vie quotidienne, la question des effets des nanomatériaux sur la santé humaine et sur l'environnement se pose de façon aiguë, que ce soit pour les personnes qui manipulent ces matériaux pour les produire, les stocker ou traiter leurs déchets, ou pour les consommateurs des produits qui les contiennent. En effet, les propriétés mêmes qui les ren-

dent attractifs pour l'industrie les rendent potentiellement dangereux pour la santé humaine. Ces inquiétudes sont nourries par la connaissance des effets toxiques sur la santé des particules micrométriques (ou particule ultra-fines) émises dans l'atmosphère par la combustion des énergies fossiles. En effet, ces particules sont responsables de pathologies allergiques respiratoires et de troubles cardiovasculaires que l'on craint de voir s'amplifier du fait de la nanodimension des matériaux impliqués [1]. De par leur forme, les nanotubes de carbone ont aussi été comparés à l'amiante, responsable du cancer de la plèvre.

VOIES D'ENTRÉE ET ÉLIMINATION DES NANOMATÉRIAUX DANS L'ORGANISME

Les voies d'entrée possibles des nanomatériaux dans l'organisme sont au nombre de trois : la peau, l'appareil digestif et l'appareil respiratoire.

La question du passage à travers la peau est particulièrement importante car des nanoparticules sont présentes dans les

crèmes solaires. Le passage transcutané des nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc a été bien étudié. Plusieurs études ont montré que lors de l'application répétée de dioxyde de titane sur de la peau humaine saine, les nanoparticules restent sur la peau ou dans les couches supérieures de la couche cornée de l'épiderme mais ne pénètrent pas ni ne traversent la partie vivante de l'épiderme [2]. Des résultats similaires ont été obtenus avec l'oxyde de zinc. Les nanoparticules peuvent cependant s'accumuler dans les follicules pileux. Ces derniers constituent alors un réservoir où elles peuvent persister tant qu'elles ne sont pas éliminées par le flux de sébum. Il n'y a pas à l'heure actuelle de preuve d'un passage des nanoparticules des follicules pileux vers le derme, mais il faut noter que l'épiderme peut être facilement altéré (coupures, piqûres...), ce qui pourrait contribuer à une plus profonde pénétration des nanomatériaux en cas d'exposition.

Une autre voie d'entrée dans l'organisme est l'appareil digestif. L'épithélium¹ intes-

1. Un épithélium est un tissu constitué de cellules étroitement juxtaposées.

Tableau I. Applications utilisant les nanotechnologies, par secteur d'activité (Source [9]).

SECTEUR D'ACTIVITÉ	EXEMPLES D'APPLICATIONS ACTUELLES ET ENVISAGÉES
AUTOMOBILE, AÉRONAUTIQUE ET ESPACE	Matériaux renforcés et plus légers ; peintures extérieures avec effets de couleur, plus brillantes, antirayures, anticorrosion et anti-salissures ; capteurs optimisant les performances des moteurs ; détecteurs de glace sur les ailes d'avion ; additifs pour diesel permettant une meilleure combustion ; pneumatiques plus durables et recyclables
ÉLECTRONIQUE ET COMMUNICATIONS	Mémoires à haute densité et processeurs miniaturisés ; cellules solaires ; bibliothèques électroniques de poche ; ordinateurs et jeux électroniques ultra-rapides ; technologies sans fil ; écrans plats
CHIMIE ET MATÉRIAUX	Pigments ; poudres céramiques ; inhibiteurs de corrosion ; catalyseurs multi-fonctionnels ; vitres antisalissures et autonettoyantes ; textiles et revêtements antibactériens et ultrarésistants ; membranes pour la séparation des matériaux (traitement de l'eau) ; couches ou multicouches fonctionnelles : isolation thermique
PHARMACIE, BIOMÉDICAL ET BIOTECHNOLOGIE	Médicaments et agents actifs ; surfaces adhésives médicales anti-allergènes ; médicaments sur mesure délivrés uniquement à des organes précis ; surfaces bio-compatibles pour implants ; vaccins oraux ; régénération des os et des tissus ; kits d'autodiagnostic
COSMÉTIQUE	Crèmes solaires transparentes ; pâtes à dentifrice plus abrasives ; maquillage et notamment rouge à lèvres avec une meilleure tenue
SANTÉ	Appareils et moyens de diagnostic miniaturisés et nanodétection ; tissus et implants munis de revêtements améliorant la biocompatibilité et la bioactivité ; capteurs multi-fonctionnels ; analyses d'ADN ; membranes pour dialyse ; destruction de tumeurs par chauffage ; thérapie génique : nanovecteurs pour transfert de gènes ; microchirurgie et médecine réparatrice : nano-implants et prothèses
ÉNERGIE	Cellules photovoltaïques nouvelle génération ; nouveaux types de batteries ; fenêtres intelligentes ; matériaux isolants plus efficaces ; photosynthèse artificielle (énergie « verte ») ; entreposage d'hydrogène combustible
ENVIRONNEMENT ET ÉCOLOGIE	Diminution des émissions de dioxyde de carbone ; production d'eau ultrapure à partir d'eau de mer ; pesticides et fertilisants plus efficaces et moins dommageables ; couches non toxiques fonctionnelles de capteurs pour la dépollution environnementale ; récupération et recyclage des ressources existantes ; analyseurs chimiques spécifiques
DÉFENSE	Détecteurs et correcteurs d'agents chimiques et biologiques ; systèmes de surveillance miniaturisés ; systèmes de guidage plus précis ; textiles légers et qui se réparent d'eux-mêmes
SECTEUR MANUFACTURIER	Ingénierie de précision pour la production de nouvelles générations de microscopes et d'instruments de mesure et de nouveaux outils pour manipuler la matière au niveau atomique

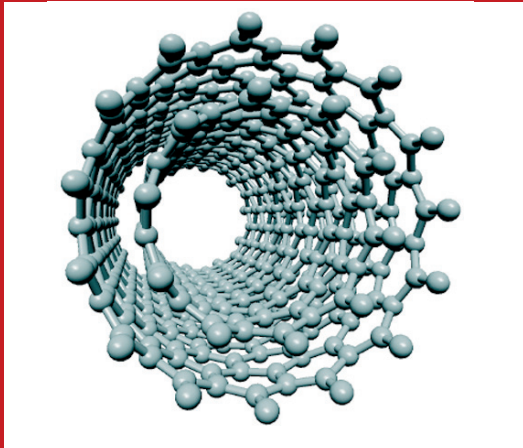


Figure 1. Modélisation d'un nanotube de carbone bi-paroi. Le nanotube est un feuillet de graphite composé d'atomes de carbone disposés en réseaux hexagonaux. Son diamètre est de l'ordre du nanomètre et sa longueur peut atteindre plusieurs micromètres (© Emmanuel Flahaut [CNRS]).

tinal diffère des autres épithéliums du fait de sa fonction d'absorption des substances exogènes. De plus, le pH acide de l'estomac pourrait modifier les propriétés physico-chimiques des nanomatériaux, augmentant potentiellement ainsi leur toxicité. Quelques travaux réalisés chez les rongeurs ont montré que certaines nanoparticules de faible diamètre pouvaient traverser l'épithélium intestinal. Une fois cette barrière franchie, les particules peuvent pénétrer dans les vaisseaux lymphatiques et les capillaires [3]. La troisième voie d'entrée potentielle des nanomatériaux dans l'organisme est celle de l'appareil respiratoire, constitué des voies aériennes supérieures (assurant le flux d'air dans les poumons), et des alvéoles pulmonaires (assurant les échanges gazeux entre l'air et le sang). Dans les voies aériennes supérieures, les nanomatériaux peuvent être piégés par le mucus et ensuite pris en charge par les cils présents à la surface de certaines cellules de l'épithélium des voies aériennes, et ainsi être évacués rapidement vers la bouche. Si les nanomatériaux atteignent le poumon plus profond, le système d'élimination impliqué est plus lent, et fait intervenir les macrophages alvéolaires qui incorporent les particules et sont à leur tour éliminés de l'organisme, en partie dans les sécrétions respiratoires. En cas

de « débordement » de ces deux mécanismes de protection, l'inhalation de nanomatériaux pourrait alors entraîner le développement d'une inflammation excessive, et la destruction du tissu pulmonaire. Outre ces effets locaux, l'appareil respiratoire peut servir de porte d'entrée pour un passage de nanomatériaux vers le système nerveux central et vers le sang. Un tel passage de nanoparticules à partir du poumon a été examiné par plusieurs équipes chez l'animal et chez l'homme. Le consensus qui se dégage de ces études est que ce passage est possible, mais qu'il n'est pas quantitativement important [4].

En ce qui concerne l'élimination des nanomatériaux, les rares données disponibles sont parfois contradictoires. On peut néanmoins citer des travaux récents concernant des nanotubes de carbone simple feuillet qui montrent leur élimination rapide de la circulation systémique via la voie d'excrétion rénale, après administration intraveineuse [5].

PRINCIPAUX EFFETS TOXICOLOGIQUES DES NANOMATÉRIAUX

Les effets toxicologiques des nanomatériaux ont commencé à être examinés ces dernières années sur des modèles ani-

maux et des cellules en culture. Il n'existe presque pas d'étude sur les effets toxicologiques des nanomatériaux chez l'homme. En raison du faible nombre d'études, de l'avènement récent des nanomatériaux et de leur grande variabilité, l'interprétation des études expérimentales sur les effets des nanomatériaux nécessite une grande prudence.

Deux grands types de mécanismes ont été décrits comme étant à l'origine des effets toxicologiques des nanomatériaux : l'induction d'un stress oxydant et l'adsorption à leur surface de molécules biologiquement actives. Les nanomatériaux métalliques peuvent produire des quantités importantes de formes réactives de l'oxygène (FRO, appelées également radicaux libres) à leur surface et/ou induire leur production excessive par les cellules. Ces molécules sont d'une grande réactivité biologique, et peuvent endommager les parois des cellules, ce qui peut induire des réactions d'inflammation, voire de fibrose. Elles peuvent également léser l'ADN des cellules et participer à des processus cancéreux. À côté de ce mécanisme, les nanomatériaux peuvent, du fait de leurs propriétés de surface particulières, adsorber des molécules ayant une fonction biologique, comme des facteurs nécessaires à la croissance cellulaire, induisant ainsi une souffrance et parfois la mort cellulaire, qu'ils soient internalisés dans les cellules ou non [6]. Ces effets ont été bien décrits dans le poumon [7]. Par ailleurs, d'après les études réalisées chez l'animal, l'exposition à des nanotubes de carbone peut causer des lésions analogues à celles induites par l'amiante [8].

Les effets toxicologiques observés vont dépendre des caractéristiques physiques et chimiques des nanomatériaux. La taille est le principal déterminant des effets des nanomatériaux sur la santé. Cependant, d'autres facteurs interviennent comme la forme (fibreuse ou sphérique), la composition chimique (métallique ou non), la « surface spécifique » et l'état d'agrégation (les agrégats pénètrent moins facilement dans les tissus) [9]. On sait par exemple que les matériaux de forme tubulaire ou fibreuse seront nettement plus toxiques quand leur longueur est telle qu'ils ne peuvent pas être incorporés dans des cellules. L'état d'agrégation

2. Cellule immunitaire chargée du « nettoyage »

3. La fibrose est la transformation fibreuse de certains tissus à l'origine d'une augmentation du tissu conjonctif (tissu de soutien et de remplissage). Généralement, la fibrose intervient dans la dernière phase de l'inflammation chronique.

4. Plus la taille du nano-objet est petite, plus sa « surface spécifique » est grande et sa réactivité importante.

5. La métrologie est la science de la mesure. Cela désigne également l'ensemble des technologies de mesure utilisées dans l'industrie.

des nanomatériaux est également à prendre en compte pour le passage des barrières biologiques.

Il est important de savoir que ces différentes propriétés interagissent entre elles dans le processus conduisant à un effet biologique donné d'un nanomatériau. Ainsi est-il crucial de bien caractériser du point de vue physique et chimique les nanomatériaux lorsque des études sur leur toxicité sont effectuées.

LA QUESTION DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Si l'on connaît la majorité des sites industriels producteurs des nanomatériaux, le repérage des sites sur lesquels se déroulent des opérations de transformation ou d'utilisation n'est pas achevé. En l'absence d'informations plus précises sur l'importance de l'utilisation, et sur les circonstances d'exposition professionnelle aux nanomatériaux, le dénombrement des travailleurs potentiellement exposés s'avère difficile. L'inhalation constitue *a priori* la principale voie d'exposition des travailleurs. Cependant, en matière d'évaluation des expositions et donc de métrologie des aérosols de nanoparticules, de nombreuses questions se posent concernant notamment la fraction de l'aérosol particulière devant être mesurée ou le choix des paramètres à prendre en compte [faut-il prendre en compte la

masse des particules par volume d'air ou leur « surface spécifique » ?]. En outre, à l'heure actuelle, les techniques et appareils de mesure sont très complexes et peu compatibles avec une évaluation en routine de l'exposition des travailleurs. Malgré ces difficultés, un dispositif de surveillance épidémiologique des travailleurs exposés aux nanomatériaux doit être proposé prochainement par l'InVS à l'instigation de l'IRESP [10].

CONCLUSION

L'ensemble des études *in vivo* et *in vitro* actuellement disponibles met en évidence l'existence d'effets biologiques des nanomatériaux en termes d'inflammation, de modulations fonctionnelle ou structurale, au niveau cellulaire ou de l'organisme entier. Cependant, peu de données sont actuellement disponibles et il semble urgent d'approfondir les connaissances actuelles sur les mécanismes impliqués dans la dispersion des nanomatériaux dans l'organisme. L'évaluation des risques doit non seulement tenir compte des effets potentiels des nanomatériaux natifs, mais également de leurs comportements et de l'ensemble de leur cycle de vie (mode de fabrication, utilisation, vieillissement, biodégradabilité...). Par ailleurs, il est indispensable de connaître les niveaux et les situations d'exposition, et donc les conditions de fabrication et la composition des produits comportant

des nanomatériaux. En l'absence d'obligation réglementaire, les industriels sont très réticents à communiquer ces informations. Le dispositif de surveillance épidémiologique des travailleurs exposés aux nanomatériaux devrait contribuer de façon décisive à l'amélioration de la connaissance sur les effets sanitaires possibles de ces nouvelles molécules.

RÉFÉRENCES

- [1] Warheit DB, Sayes CM, Reed KL, Swain KA. Health effects related to nanoparticle exposures : Environmental, health and safety considerations for assessing hazards and risks. *Pharmacol Ther* 2008 ; 120 : 35-42.
- [2] Nohynek GJ, Lademann J, Ribaud C, Roberts MS. Grey goo on the skin ? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety. *Crit Rev Toxicol* 2007 ; 37 : 251-77.
- [3] Jani P, Halbert GW, Langridge J, Florence AT. Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa : quantitation and particle size dependency. *J Pharm Pharmacol* 1990 ; 42 : 821-6.
- [4] Kreyling WG, Semmler-Behnke M, Moller W. Ultrafine particle-lung interactions : does size matter ? *J Aerosol Med* 2006 ; 19 : 74-83.
- [5] Singh R, Pantarotto D, Lacerda L, Pastorin G, Klumpp G, Prato M, Bianco A, Kostarelos K. Tissue biodistribution and blood clearance rates of intravenously administered carbon nanotube radiotracers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 3357-62.
- [6] Aitken R, Aschberger K, Baun A, Christensen F, Fernandes TF, Hansen S, Hartmann N, Hutchison G, Johnston H, Micheletti C, et al. Engineered nanoparticles. *Rev Health Environmental Safety (Enrhes)* 2010.
- [7] Shvedova AA, Kisin ER, Porter D, Schulte P, Kagan VE, Fadeel B, Castranova V. Mechanisms of pulmonary toxicity and medical applications of carbon nanotubes : two faces of janus ? *Pharmacol Ther* 2009 ; 121 : 192-204.
- [8] Takagi A, Hirose A, Nishimura T, Fukumori N, Ogata A, Ohashi N, et al. Induction of mesothelioma in p53^{+/+} mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *J Toxicol Sci* 2008 ; 33 : 105-16.
- [9] Dossier INRS. Les nanomatériaux. Juin 2009. <http://www.inrs.fr/dossiers/nanomateriaux.html>
- [10] Rapport à venir de l'InVS à la Direction générale de la santé et à la Direction générale du travail.

PRÉSENTATION DE L'INSTITUT DE RECHERCHE EN SANTÉ PUBLIQUE

L'Institut de Recherche en Santé Publique (IRESP) est un groupement d'intérêt scientifique créé en 2007 par une convention entre 24 partenaires, acteurs de la recherche en Santé Publique (voir ci-dessous). Son objectif général est de constituer une communauté scientifique de taille internationale capable de répondre au développement souhaité de la recherche en Santé Publique et de contribuer aux nouveaux dispositifs mis en place par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique. Pour atteindre cet objectif, le GIS-IRESP s'appuie sur une mutualisation des compétences et des moyens de ses partenaires. Le GIS-IRESP est dirigé par Alfred Spira, médecin, épidémiologiste, professeur de Santé Publique et d'épidémiologie. Depuis mai 2008, l'IRESP s'intègre dans l'un des huit instituts thématiques de l'Inserm, l'Institut « Santé Publique ».

Les domaines de recherche soutenus sont les suivants :

- Fonctionnement du système de santé
- Politiques publiques et santé
- Interaction entre les déterminants de la santé

Les modalités d'actions du GIS sont :

- Lancement d'appels à projets ciblés
- Aide à l'émergence d'équipes de recherche
- Mutualisation d'outils pour la recherche en Santé Publique
- Constitution de groupes de travail sur des sujets émergents
- Aide à la mise en place et à l'exploitation de grandes enquêtes et de grandes bases de données
- Valorisation et communication

Site internet : www.iresp.net

Afin de pallier le manque de visibilité des résultats de la recherche en Santé Publique en France, l'IRESP a décidé de créer ce bulletin trimestriel à large diffusion intitulé *Questions de Santé Publique*. Chaque trimestre, un sujet de recherche en Santé Publique intéressant le grand public est traité par un chercheur.

LES PARTENAIRES DE L'IRESP

Ministères (Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative [DGS et DREES], Ministère délégué à la Recherche), Opérateurs de la recherche en Santé Publique (CNRS, Inserm, IRD, INED, EHESP, UDESCA, CPU, Institut Pasteur, CNAM, Sciences Po), Agences et opérateurs de la Santé Publique (InVS, HAS, AFSSAPS, AFSSSET, AFSSA, EFS, ABM, INPES, INCa), Organismes de protection sociale (CNAMTS, RSI, CNSA).