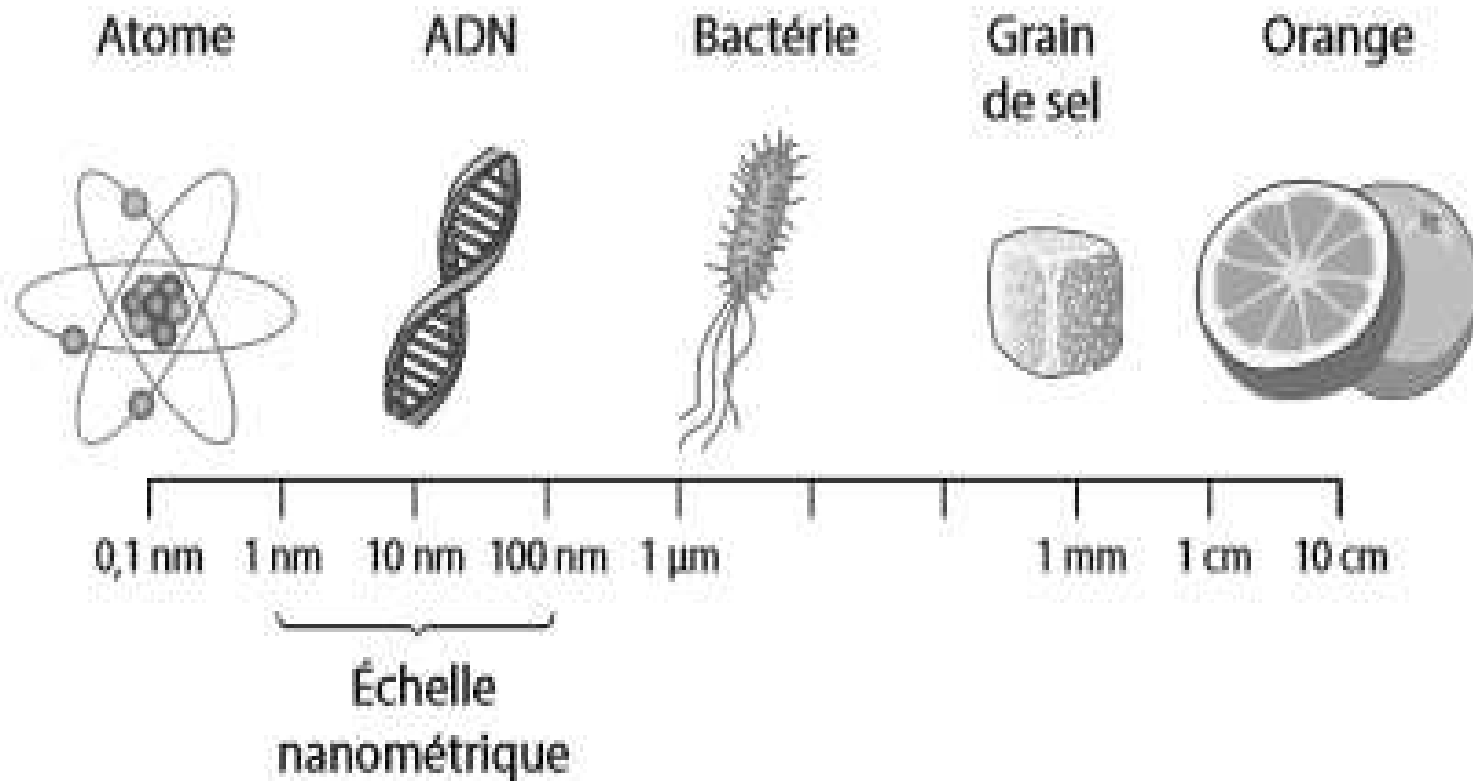


Quelles avancées sur l'impact sanitaire des nanotechnologies?

Francelyne MARANO

Université Paris Diderot

L'échelle nano: de quoi parle-t-on?



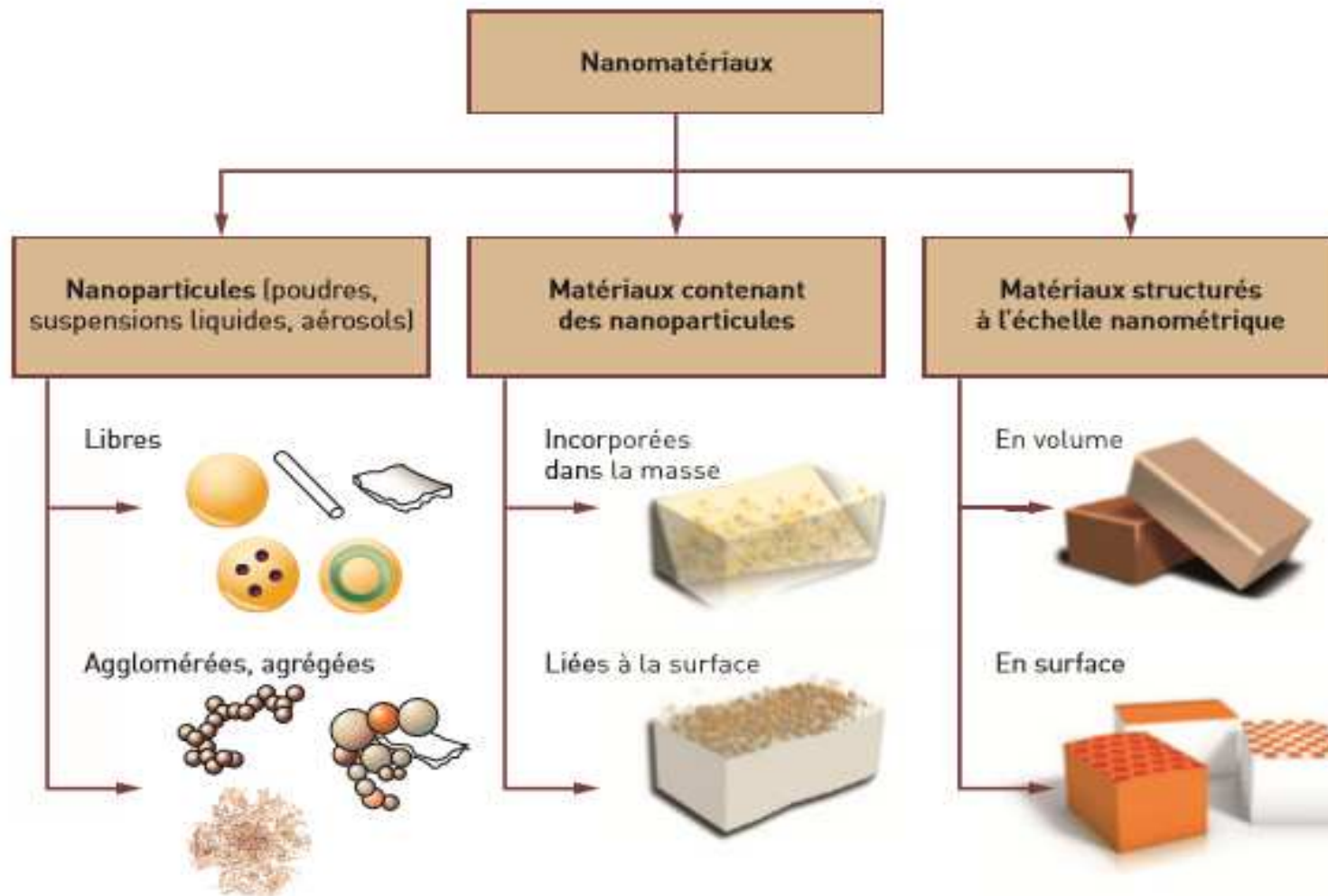
Définition européenne des nanomatériaux

COMMISSION EUROPÉENNE, OCTOBRE 2012 :

« on entend par **nanomatériau** un **matériau naturel**, formé accidentellement ou manufacturé contenant des **particules libres**, sous forme d'**agrégat** ou d'**agglomérat**, **dont au moins 50 % des particules**, dans la répartition numérique par taille, **présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm** ».

Ce seuil de 50% peut cependant être inférieur « pour des raisons tenant à la protection de l'environnement, à la santé publique, à la sécurité ou à la compétitivité ».

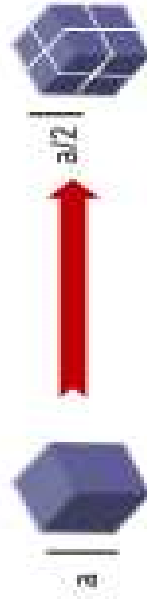
Les différentes catégories des nanomatériaux. Elaboré d'après Hansen *et al.* (2007)



Des propriétés inédites par rapport à l'état massif

- Une réactivité physicochimique accrue

État fractionné qui augmente la surface spécifique (surface d'échange)



$$a = 1 \text{ mm}$$

$$S = 6 \text{ mm}^2$$

$$a = 0,5 \text{ mm}$$

$$S_T = 8 \times 0,25 = 12 \text{ mm}^2$$

Ex : 190 m²/g pour une silice alimentaire
(terrain de tennis ≈ 195 m²)

- Des propriétés mécaniques et thermiques étonnantes

- superplasticité
- modification de la viscosité des fluides
- effets de surface (adhésion, mouillabilité)



- Des propriétés électriques et magnétiques

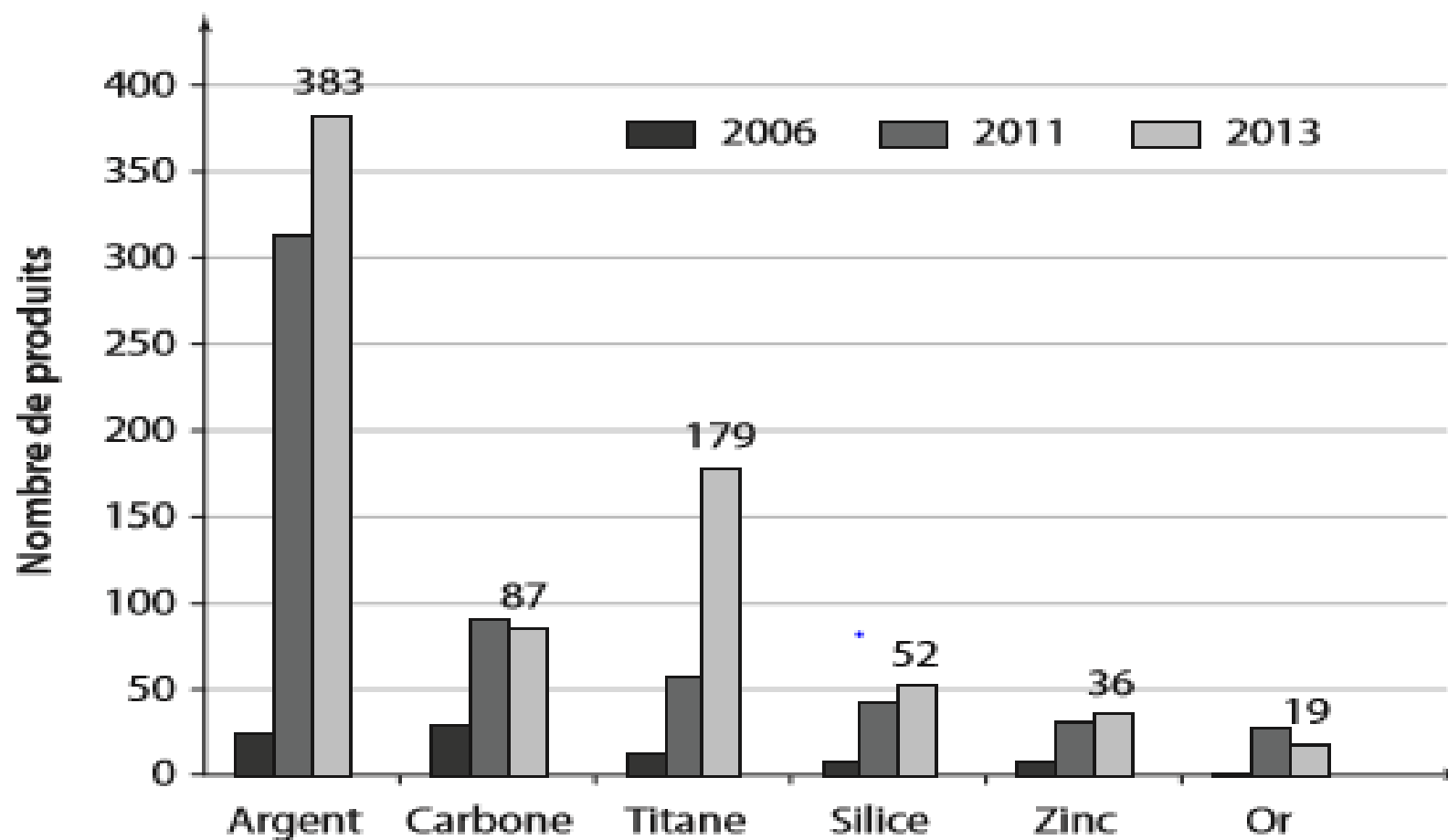


	Conductivité électrique
Carbone (état massif)	≈ 60. 10 ³ S/m
Cuivre	≈ 60. 10 ⁶ S/m
Nanotube de carbone (NTC)	10 ² – 10 ⁴ S/m

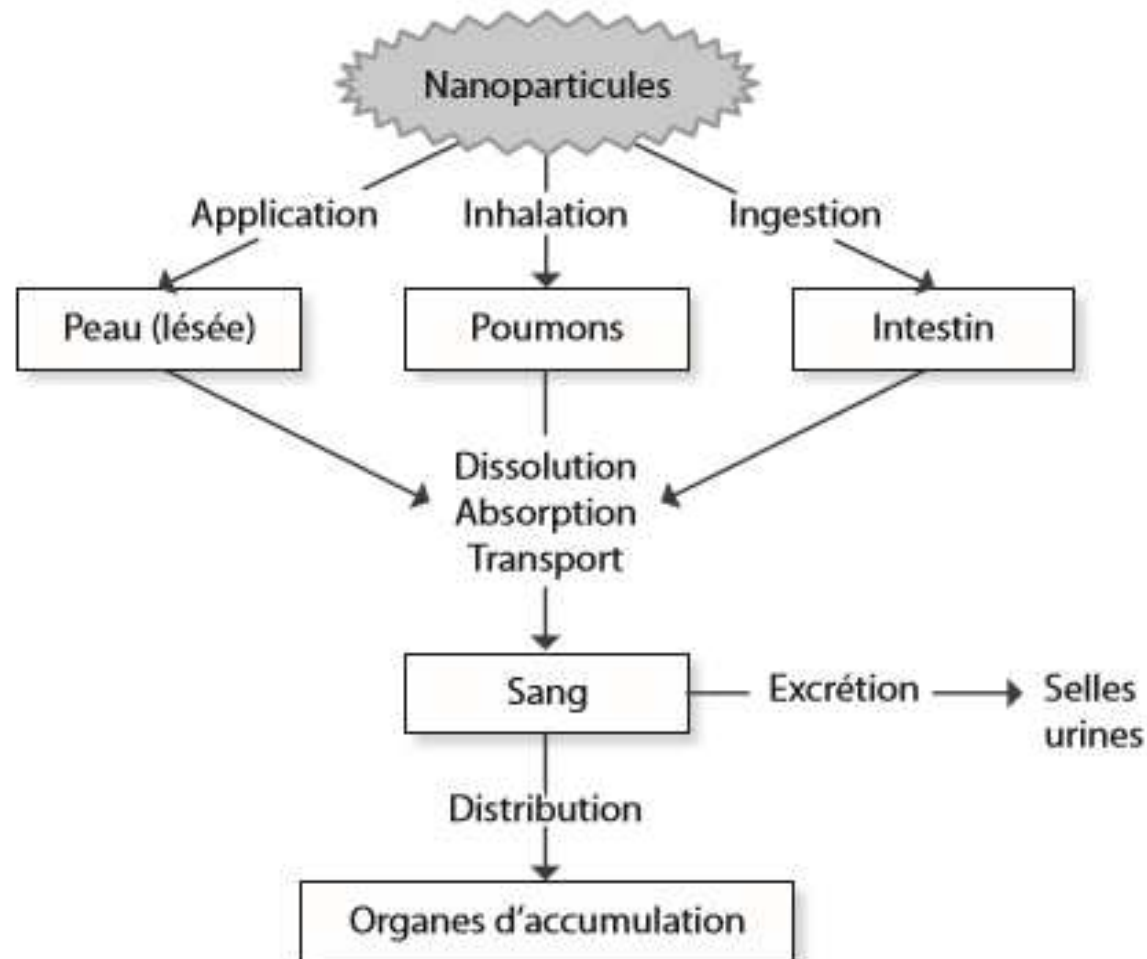
De 100 à x 10 000 / état massif !!

De 1 à x 100 / cuivre !!

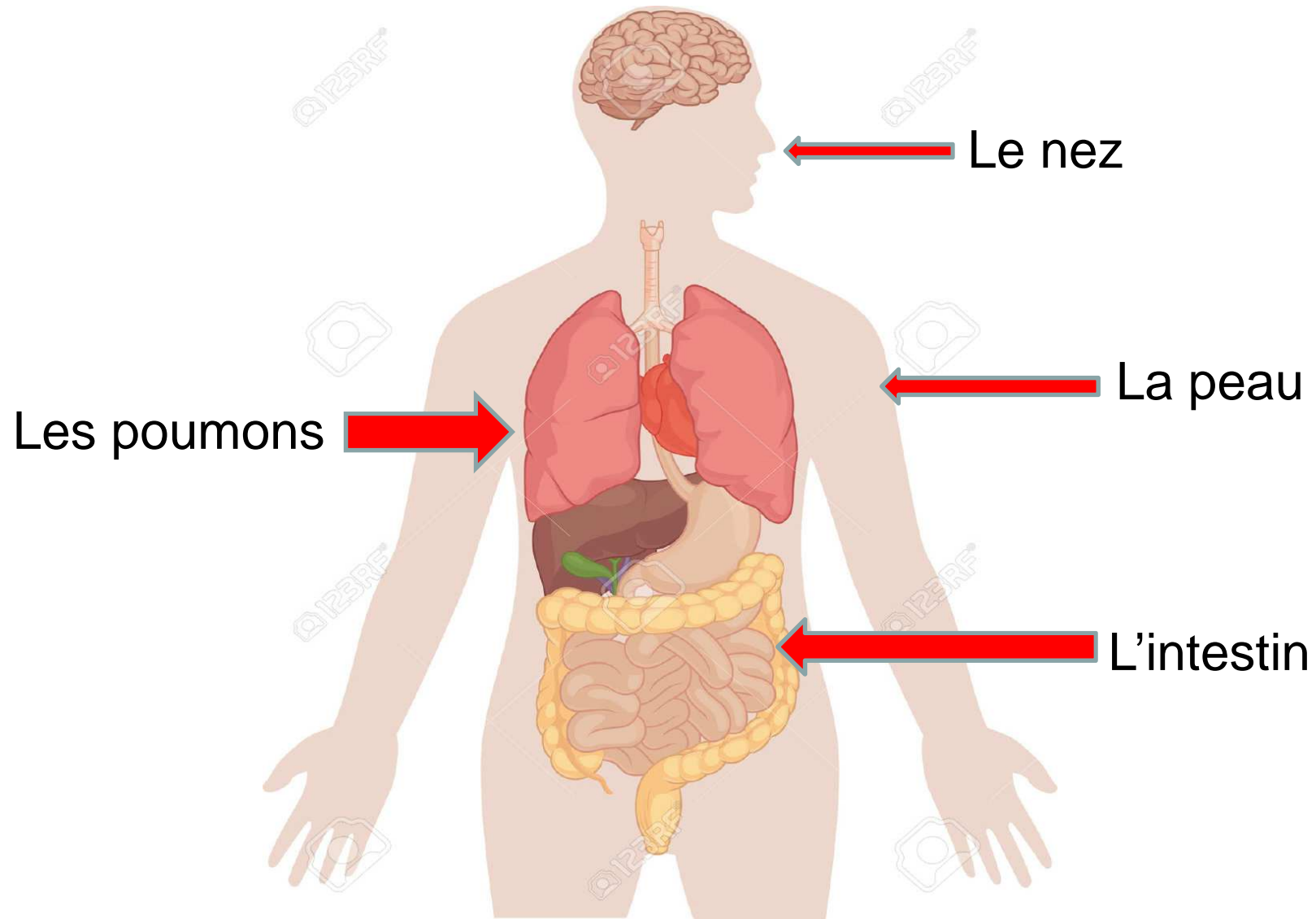
Principaux matériaux



L'exposition humaine (travail, environnement général, consommation) Quelles conséquences?

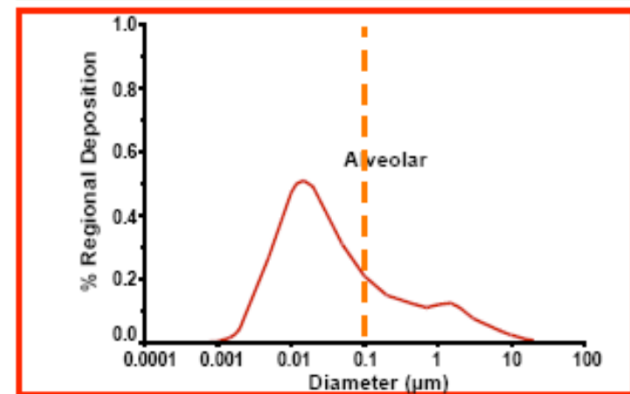
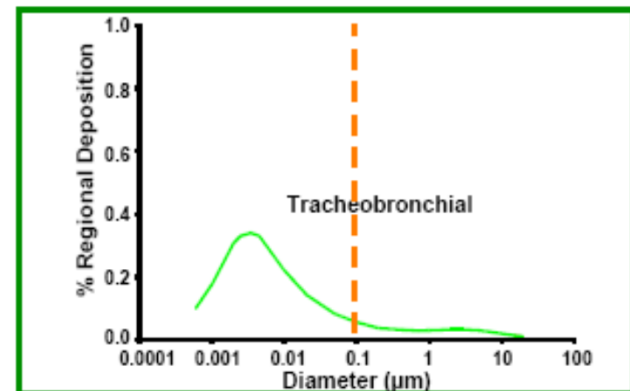
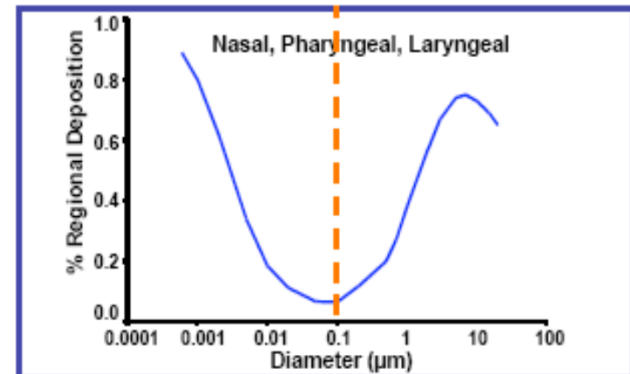
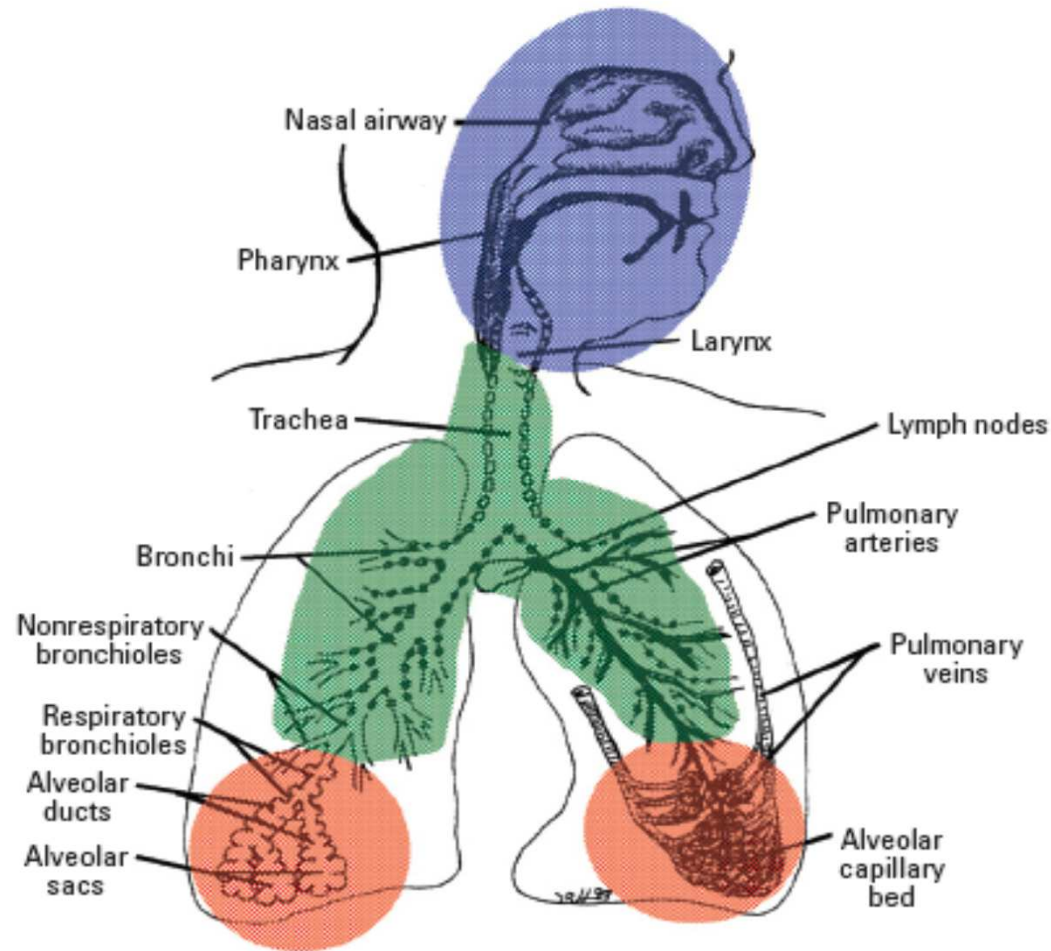


Les voies d'entrée des nanoparticules

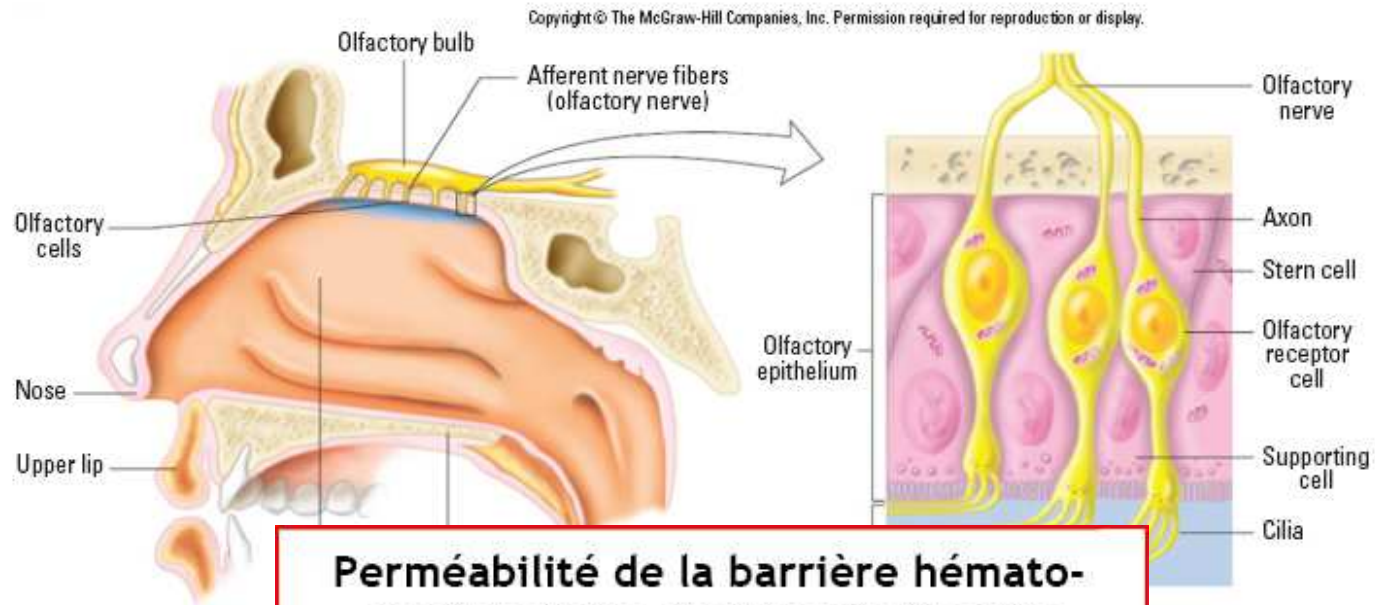


Déposition des NP dans l'appareil respiratoire en fonction de leur taille

Surface 140 m²

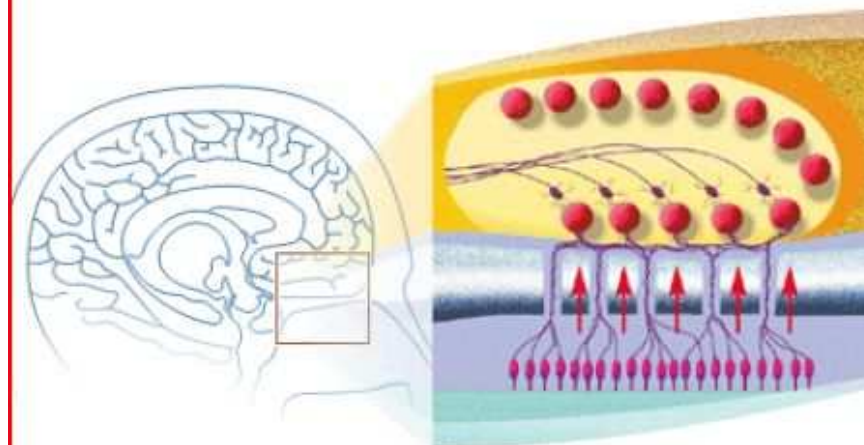


Translocation neuronale ?



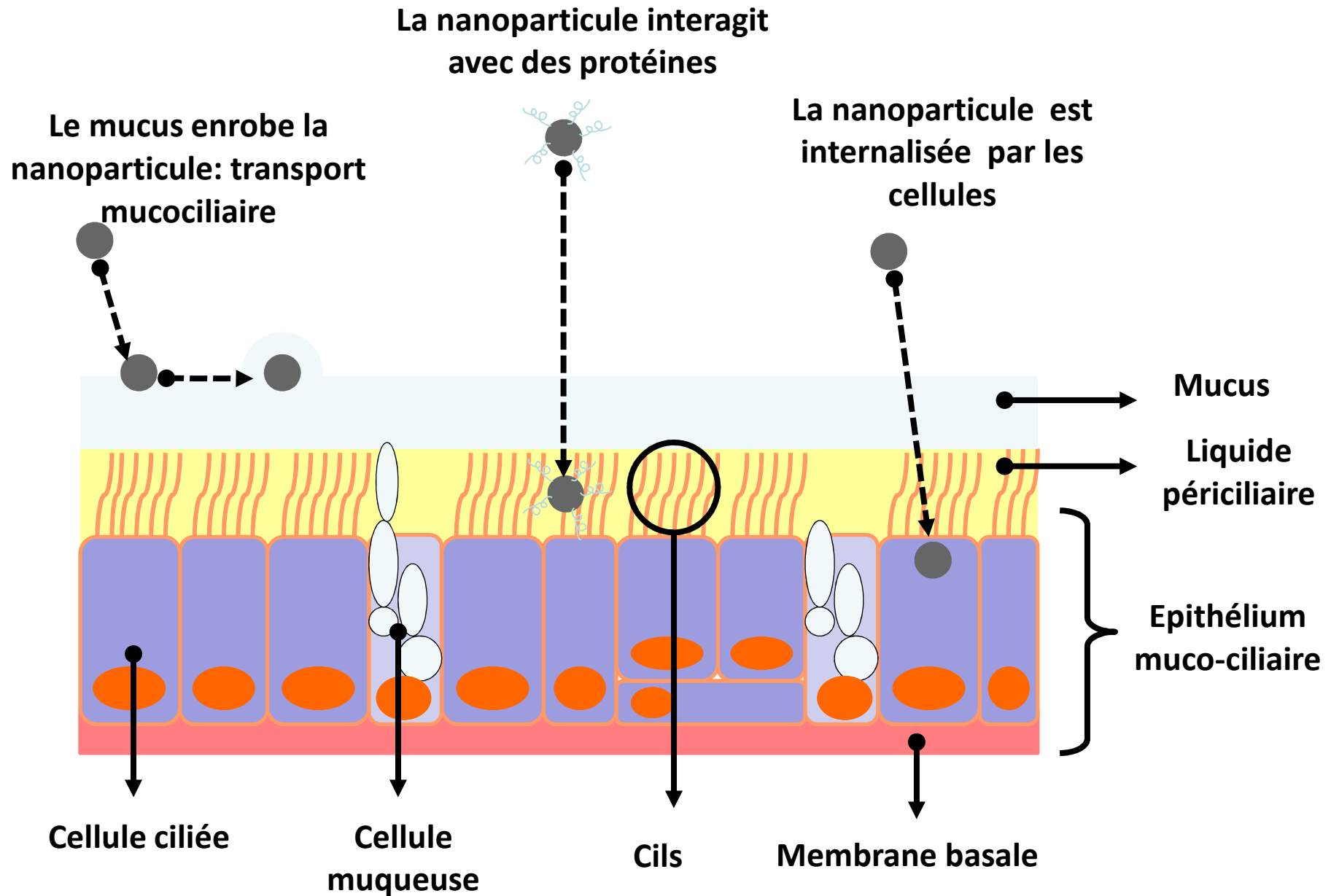
Perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et du nerf olfactif :

$$\varnothing_{NP} < 4 \text{ nm}$$

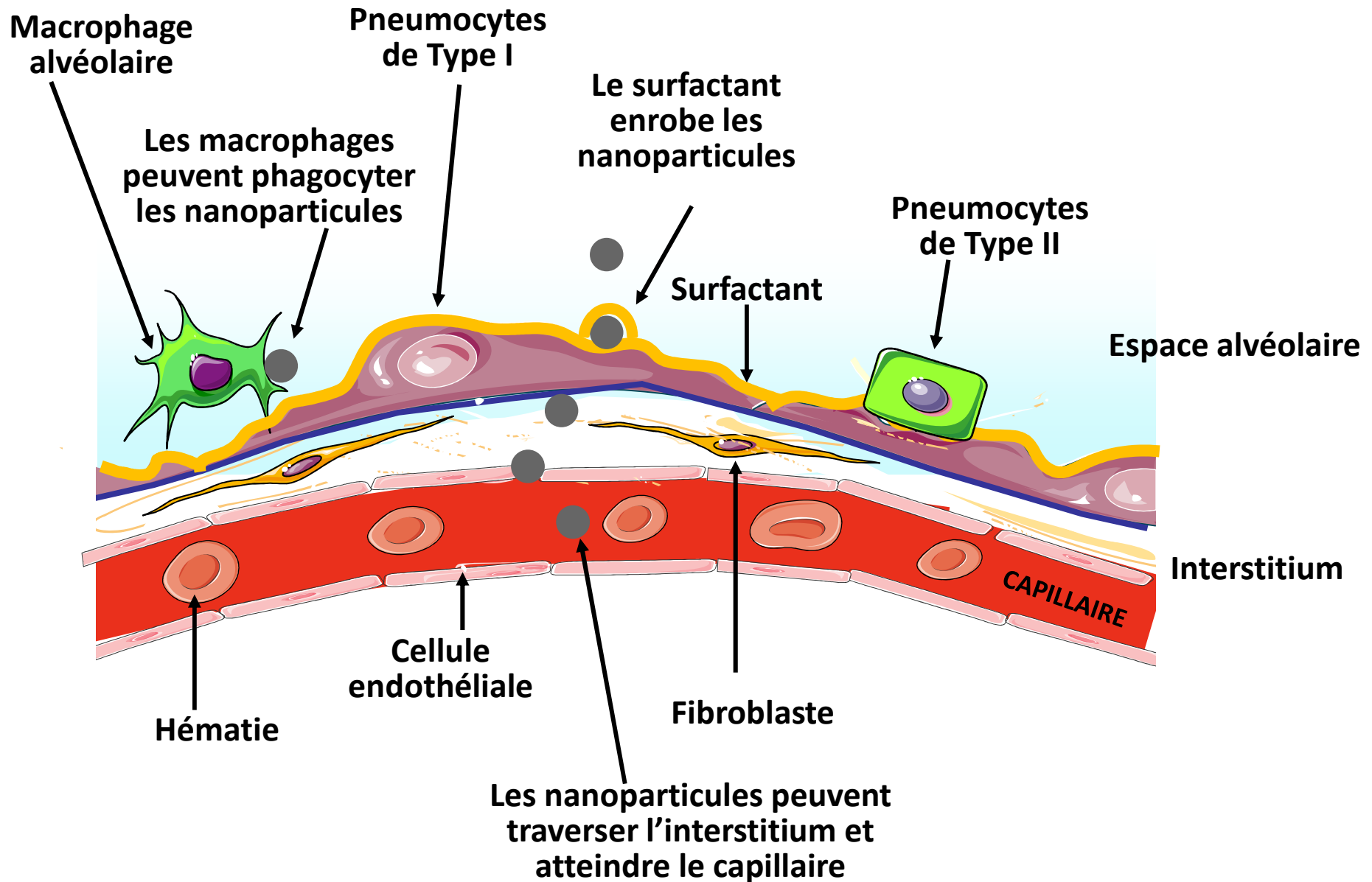


Direct-to-brain delivery of intranasal drugs may be facilitated by the incomplete blood-brain-barrier in the olfactory region.

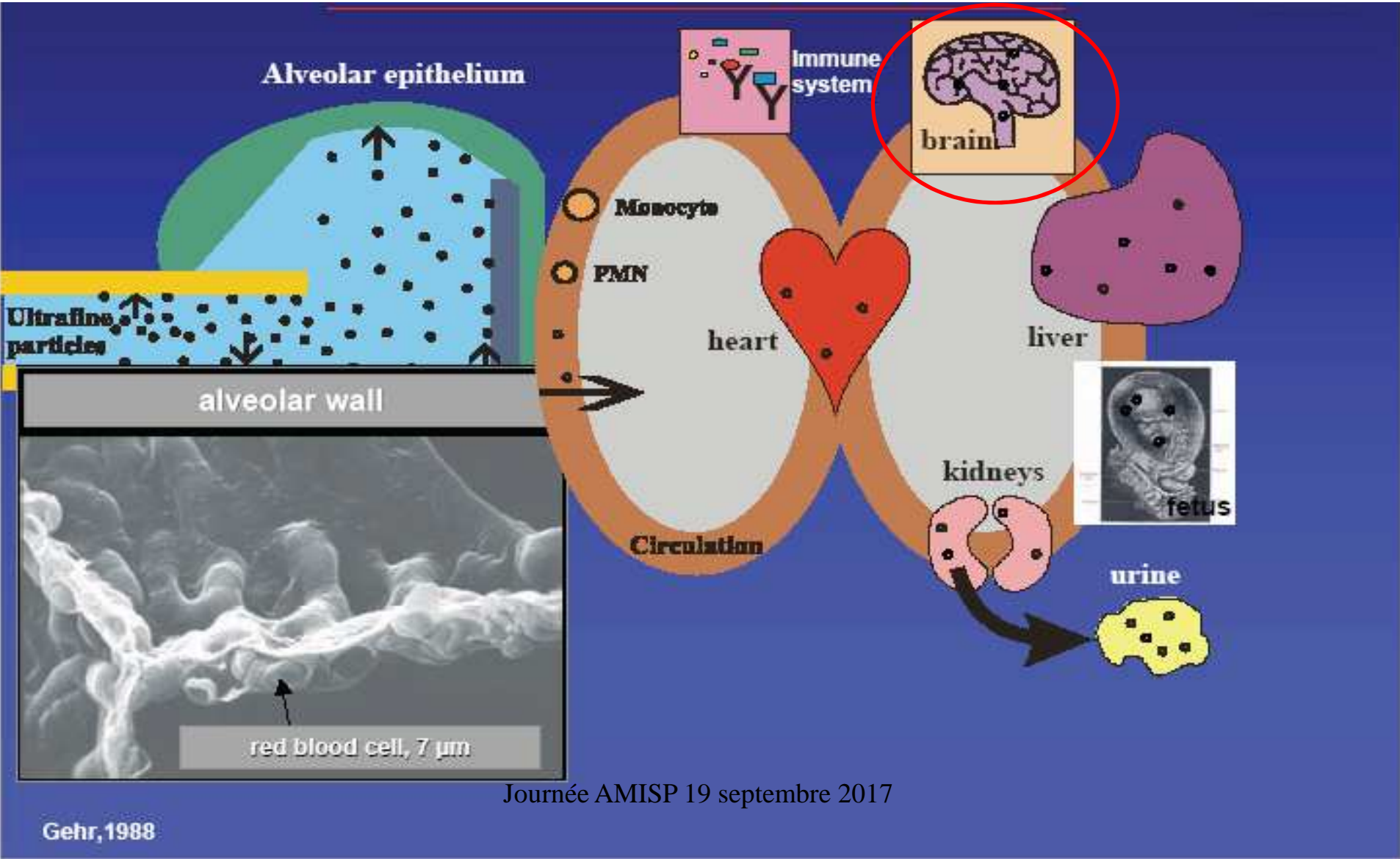
Interaction des NP avec l'épithélium trachéo-bronchique



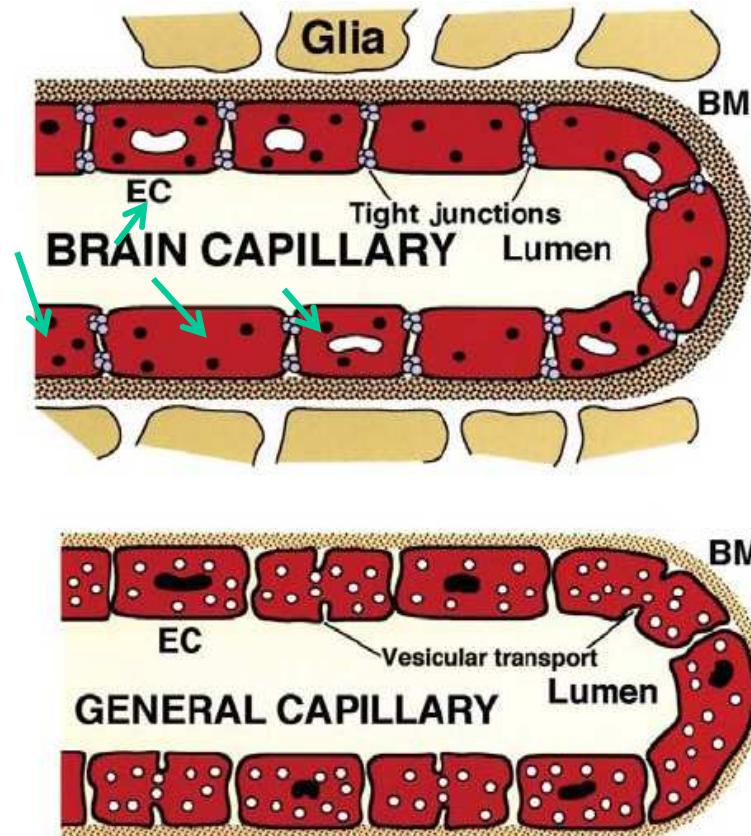
Quelles interactions des NP dans l'alvéole pulmonaire?



Transfert des NP à partir du poumon



Barrière hémato-encéphalique et passage des NP?



La voie d'entrée joue un rôle important dans la distribution des NP

Exemple: exposition de rats à des NPs d'or par inhalation et par iv et translocation dans le cerveau

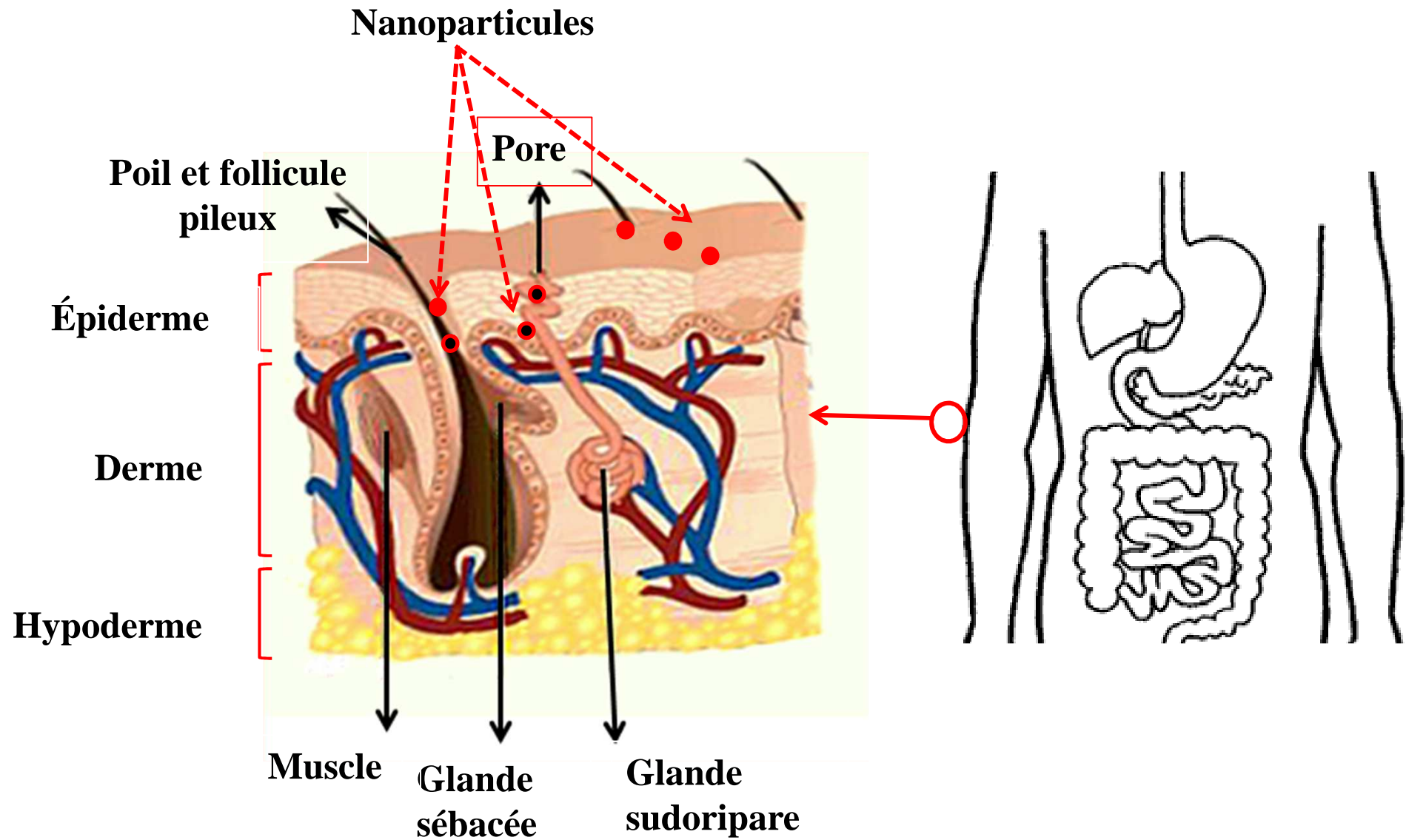
NP d'or de 18 nm	Organe cible principal	% foie	% cerveau
iv	foie	94	0,002
inhalation	poumon	2	0,3

Wolfgang Kreyling (Helmholtz center, Munich)

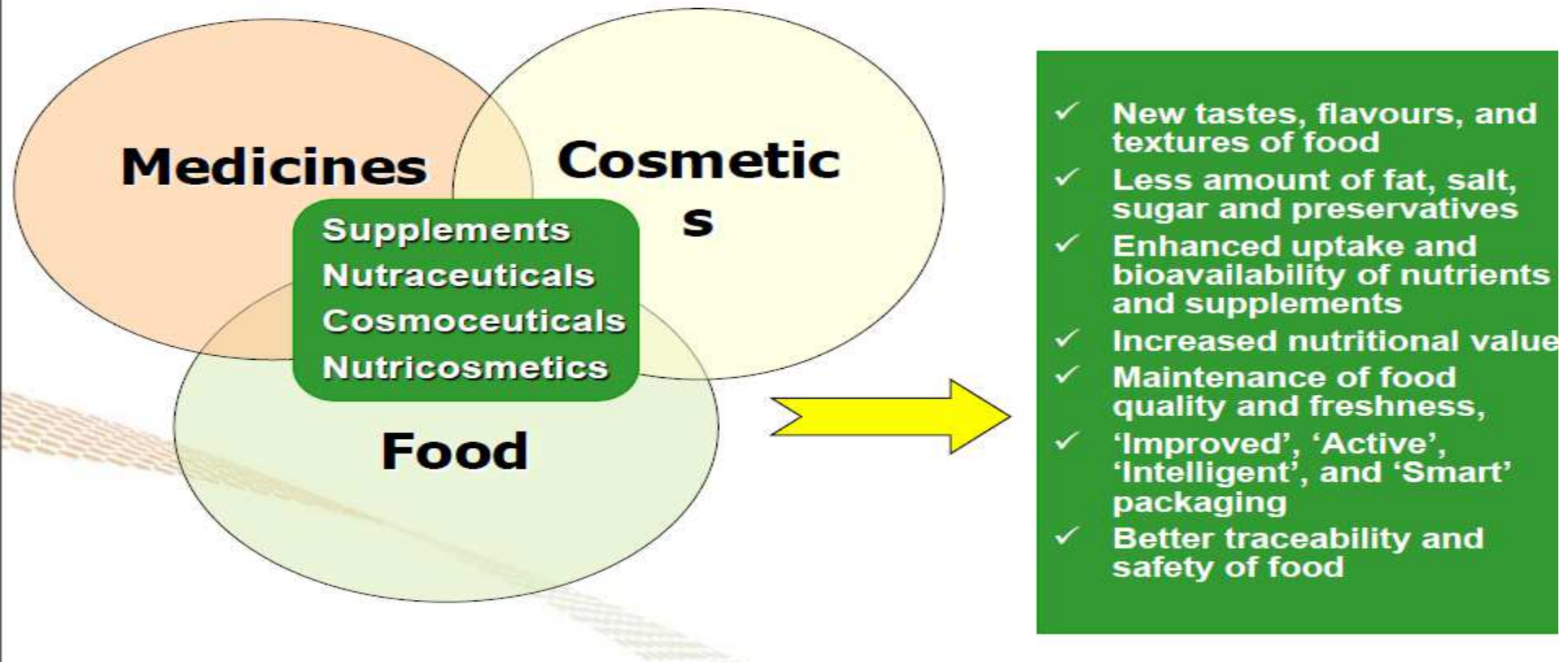
Neurotoxicité et exposition humaine

- 1. Inflammation du bulbe olfactif et lésions neurologiques chez des enfants de Mexico en relation avec la pollution atmosphérique particulaire fine et ultrafine (signes précoces de maladie de Parkinson)**
(Calderon-Garciduenas et al 2010, 2011)
- 2. Mn NP: neurotoxicité chez les enfants (11-14 ans) et personnes âgées à Valcamonica (Italie) : Troubles olfactifs et moteurs. Augmentation de la prévalence de la maladie de Parkinson.**
(Lucchini et al 2007, 2012)
- 3. “Early Alzheimer’s and Parkinson’s Disease Pathology in Urban Children: Friend versus Foe Responses—It Is Time to Face the Evidence »**
(Calderon-Guarciduenas et al Biomed. Res.Int. 2013)

Les NP et la peau, quel comportement ?



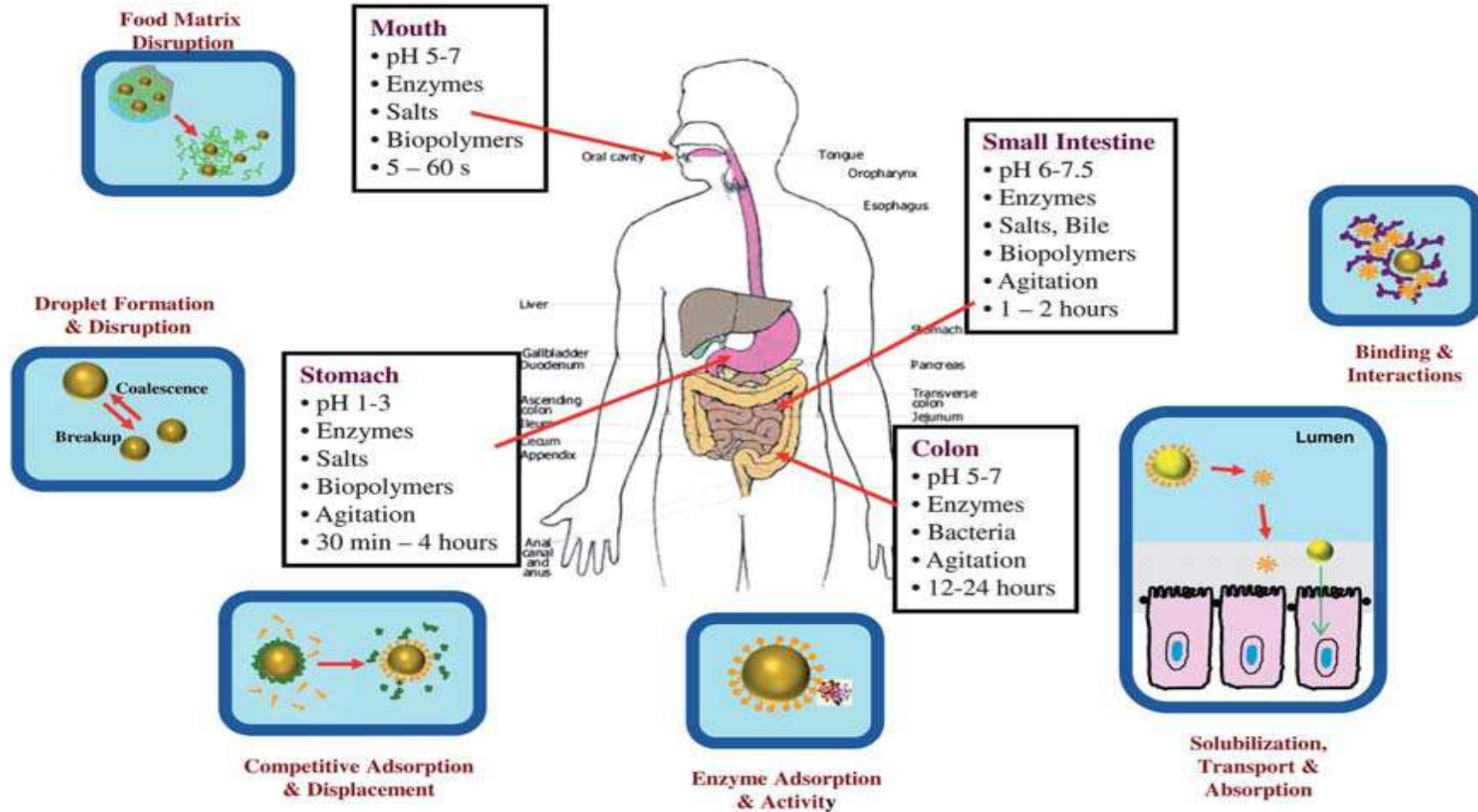
Nanotechnology Applications for Food/ Feed Sectors



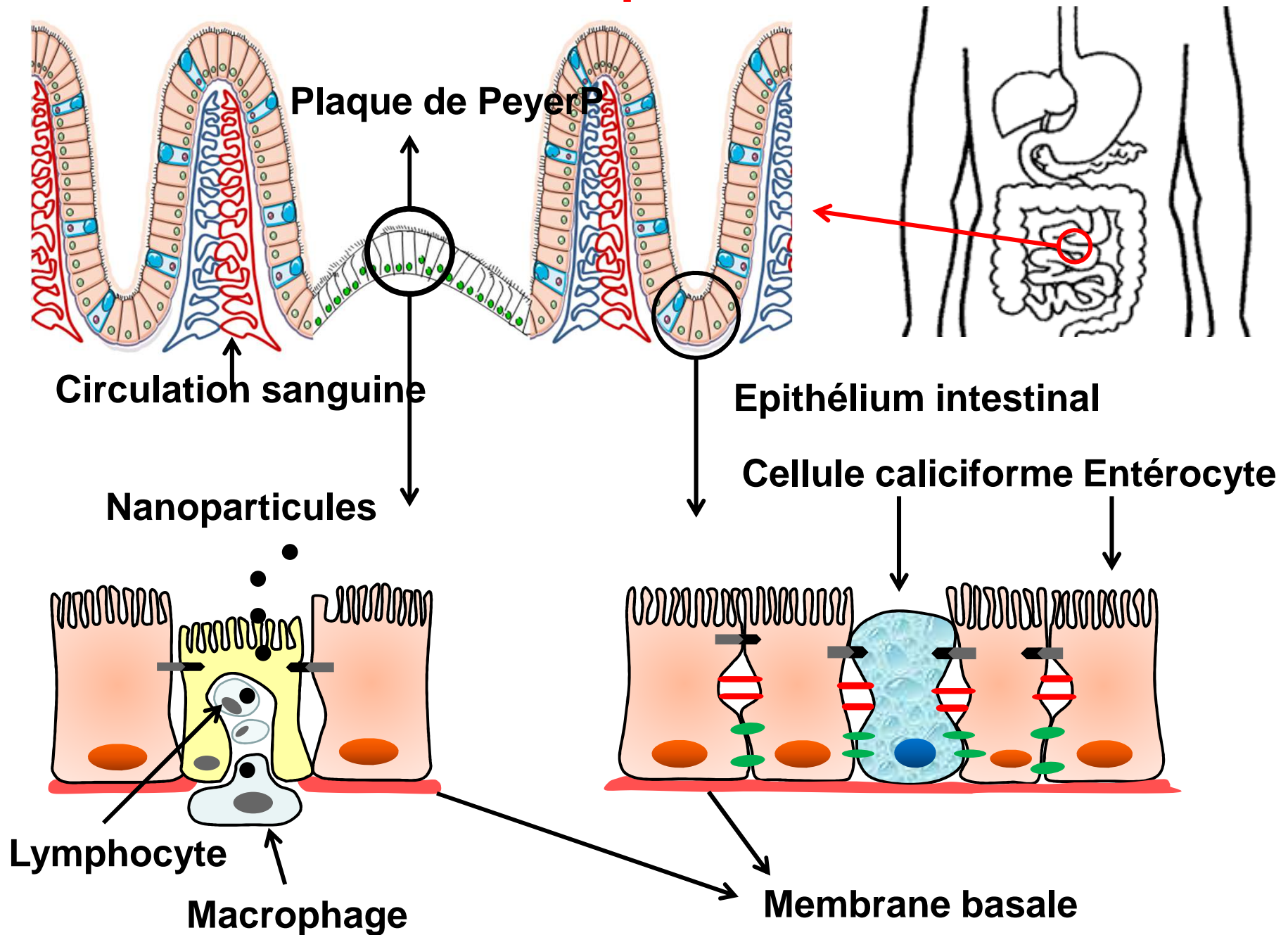
Nano-additifs alimentaires: nanoparticules d'argent (bactéricide de surface) de fer (colorant E172* ou CL77491**), de titane/TiO₂ (colorant E171 ou CL77891) ou de silice/SiO₂ (anti-mottant E151) [...]

Comportement des NP dans l'appareil digestif

(d'après McClements and H Xiao Food and Fonction 2011)



Les NP et la muqueuse intestinale



TiO₂ alimentaire: additif E171

(Bonbons, chewing gum, gâteaux, plats cuisinés...)

Titanium dioxyde, TiO₂: exposition humaine (dose quotidienne estimée)/ voie orale

Adulte : 50-100 µg/kg poids corporel/jour

Enfant : 1 à 2 mg/kg/j

Powell *et al* 2012 ; Weir *et al* 2012

Table 3. Major food sources of dietary microparticles*

Food	TiO ₂		Food	Psil	
	mg/person per d	%		mg/person per d	%
Coffee whitener	0.52	18	Salt	1.30	29
Sponge cake, with butter icing	0.52	18	Drinking chocolate powder	1.26	28
Hard-coated candies	0.32	11	Chewing gum†	0.92	20
Chewing gum†‡	0.28	10	Instant pot savoury snacks	0.40	9
Marshmallows	0.27	10	Sugar, icing	0.30	7
Low-fat or fat-free dressings	0.22	8	Chilli powder	0.18	4
Horseradish sauce	0.18	6	Potato or maize and starch snacks	0.04	1
Tartar sauce	0.15	5	Artificial sweeteners	0.03	<1
Thousand island dressing	0.14	5	Pork sausages	0.03	<1
Iced ring doughnuts	0.06	2	Malted milk drink powder	0.02	<1
Total	2.66	93	Total	4.48	99

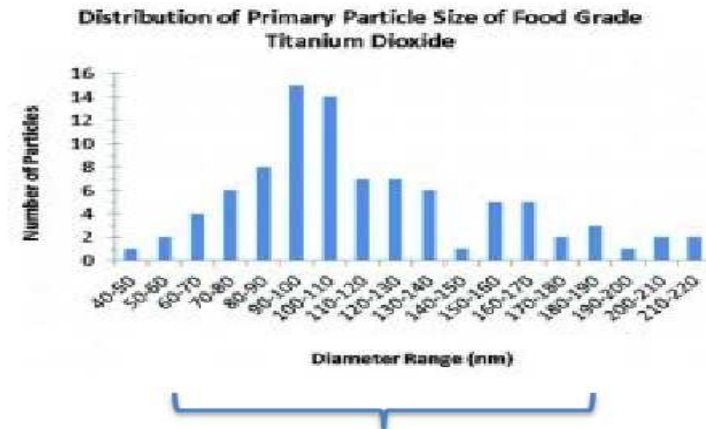
Psil, mixed silicates (for a detailed definition, see p. 948).

* The average daily intakes of TiO₂ and Psil from the ten most common food sources for subjects in either group. Percentages are the contribution to the total TiO₂ or Psil intakes.

† Assuming all microparticles within the product are ingested.

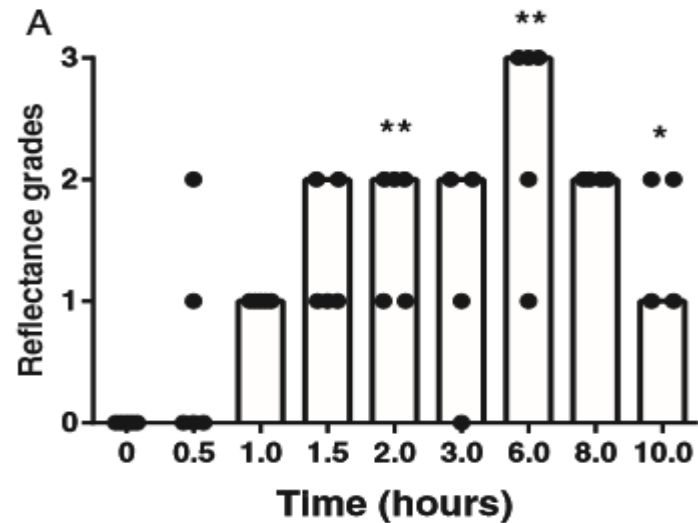
‡ Crispy shelled chewing gum only.

Lomer *et al* 2004



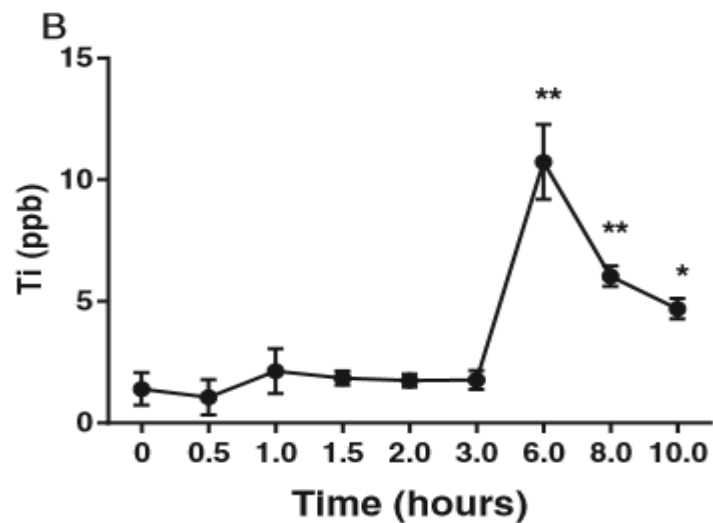
60% des NP de TiO₂ supérieures à 100nm! Elles échappent à la définition Nano

Mesures sanguines de NP TiO₂ chez des volontaires: exposition par voie orale



**Exposition de 8 volontaires:
une prise orale de TiO₂ encapsulé (100mg).**

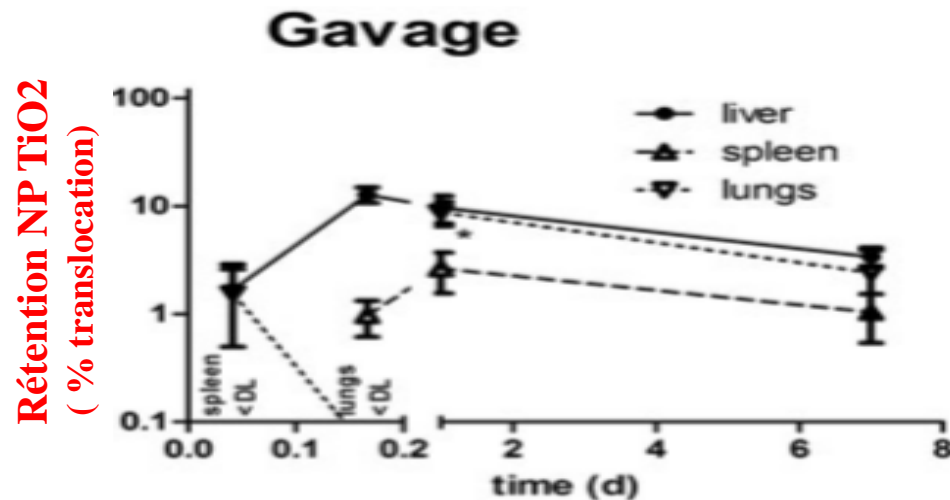
**A: Détection de la présence de particules
dans le sang par réflectance dès 1h
après l'ingestion.**



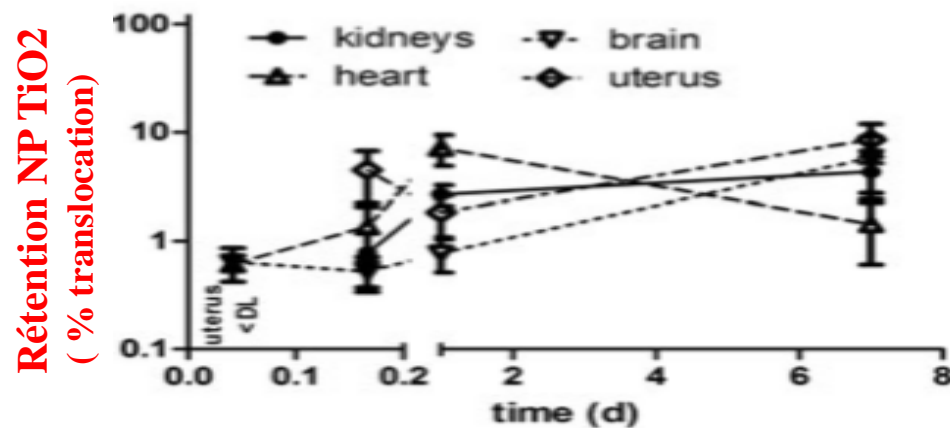
**B. Mesure sanguine du Ti par ICP-MS:
Un pic après 3h.**

Pele et al. Particle and Fibre Toxicology (2015) 12:26

Translocation systémique de NP de TiO₂ de l'intestin vers des organes secondaires et rétention chez le rat



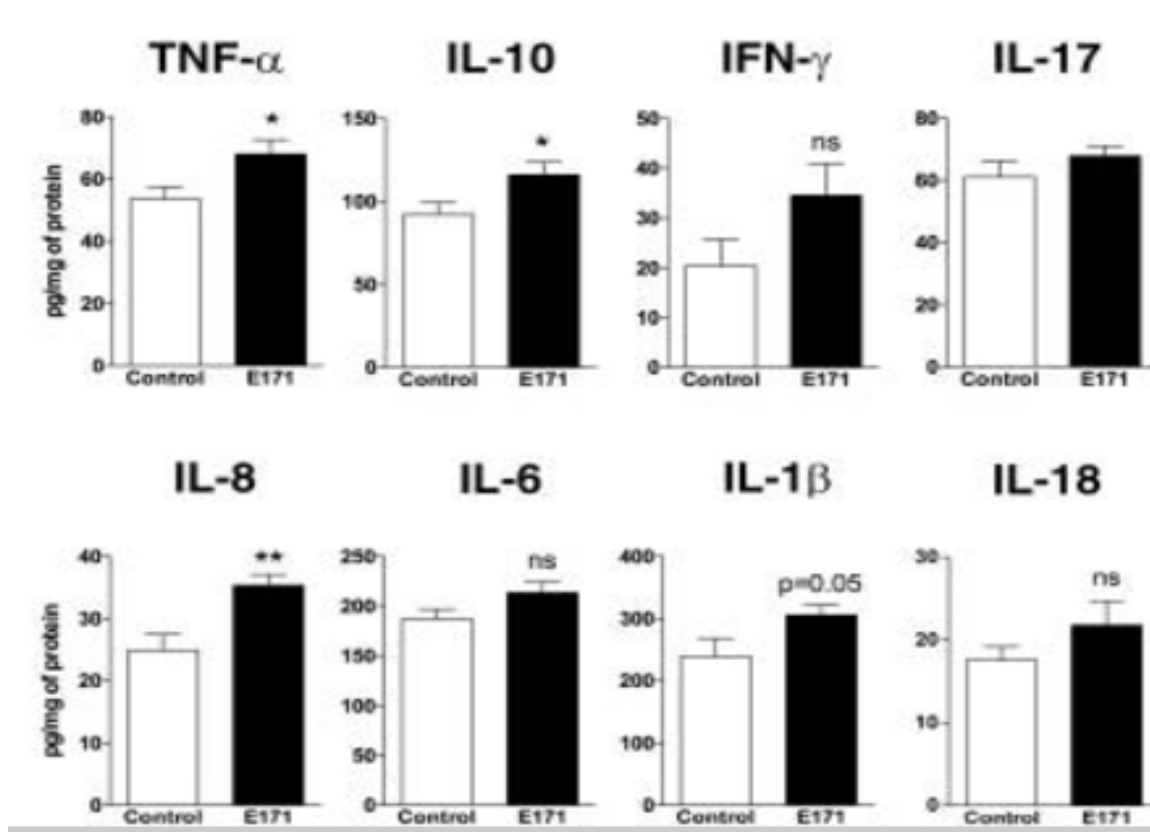
**Rétention:
Foie, rate, poumon**



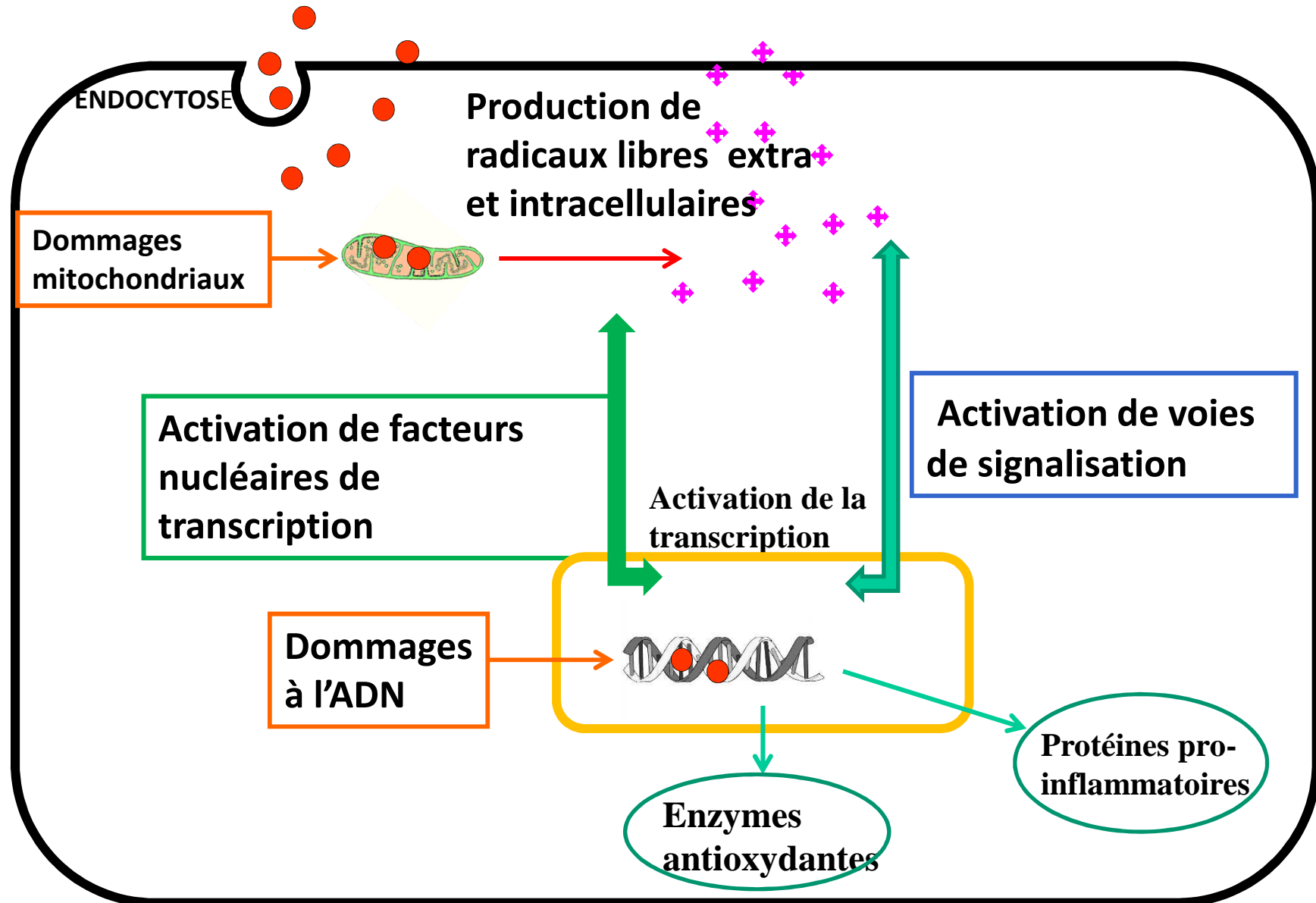
**Rein, cœur,
Cerveau, utérus**

70 nm NP TiO₂ radiomarquées, simple dose dans l'eau par instillation dans l'œsophage
Rétention mesurée après 1h, 4h, 24h et 7Jours. (Kreyling et al Nanotoxicology 2017)

L'exposition chronique à E171(NP TiO₂) induit une inflammation et des lésions préneoplasiques de l'intestin chez le rat



Que sait-on des mécanismes de toxicité?



Nanoparticules : réglementation (Commission Européenne, REACH, ANSES) actuelle et à venir

2/ **Réglementation REACH** (enregistrement, évaluation, autorisation des produits chimiques) :

- Ne s'applique qu'aux substances chimiques produites **au-delà d'1 tonne par an**
- Ne tient pas compte de la **métrologie**, donc **ne distingue pas la forme « nano »** (franchissement des barrières biologiques, propriétés spécifiques) **des autres substances chimiques traditionnelles**

La situation en France

- **Engagement n°159 du Grenelle de l'environnement** : Les parties prenantes participantes ont exprimé un engagement relatif à **l'anticipation des risques liés aux nanomatériaux** :
 - ✓ Organisation d'un débat public sur les risques liés aux nanoparticules et aux nanomatériaux.
 - ✓ **Déclaration de la présence de nanoparticules dans les produits grand public**
 - ✓ Information et protection des salariés.
- **Article 42 de la Loi Grenelle I du 3 août 2009** :
 - ✓ Organisation d'un débat public
 - ✓ Déclaration obligatoire pour la **fabrication**, l'**importation** ou la **mise sur le marché** de substances à l'état nanoparticulaire ou de matériaux destinés à rejeter de telles substances en vue d'une meilleure **information** du **public**, des **consommateurs** et des **travailleurs**.



Déclaration en ligne des substances à l'état nanoparticulaire (R-Nano)

• Décrets n°2012-232 et 233 de février 2012, complétés par l'arrêté d'août 2012.

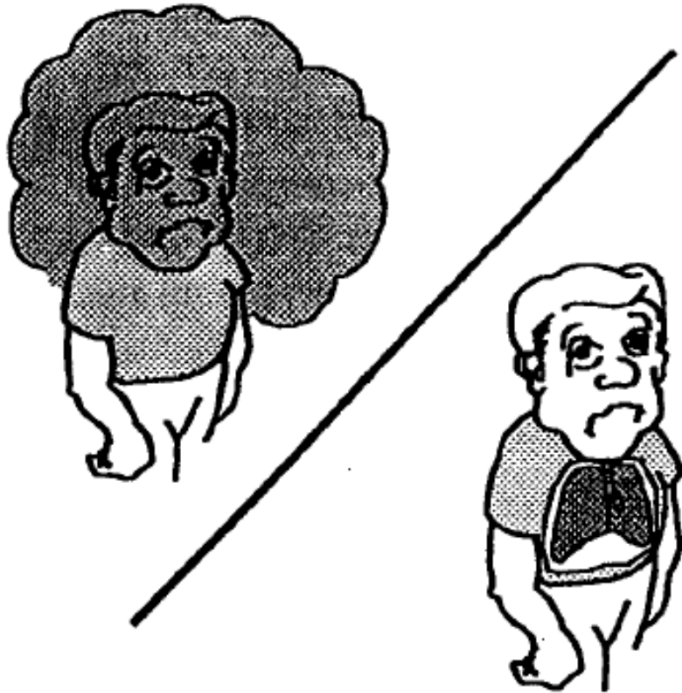
Depuis 2013

L'évaluation de risque est-elle possible?

Evaluation de l'exposition?
Insuffisante!

Caractérisation du danger?
En progrès

Exposition: quantité de substance
disponible pour l'absorption



Dose: quantité de substance
réellement absorbée

**Forte implication
des associations de défense de
l'environnement et du
consommateur pour
l'étiquetage et l'évolution de la
réglementation.**

A 3D rendering of a blood vessel. The vessel lumen is filled with numerous red blood cells, depicted as orange-red biconcave discs. In the center of the vessel, there is a prominent, bright yellowish, textured structure that resembles a thrombus or a cluster of cells. The vessel wall is visible as a dark, textured surface. The overall scene is illuminated from above, creating highlights on the red blood cells and the central structure.

Merci

Journée AMISP 19 septembre 2017