

Toxicité et risques pour la santé liés aux nanoparticules

Dan Elgrabli

J3N 2009

21 – 23 octobre 2009 - Toulouse

Les Nanoparticules

Définition

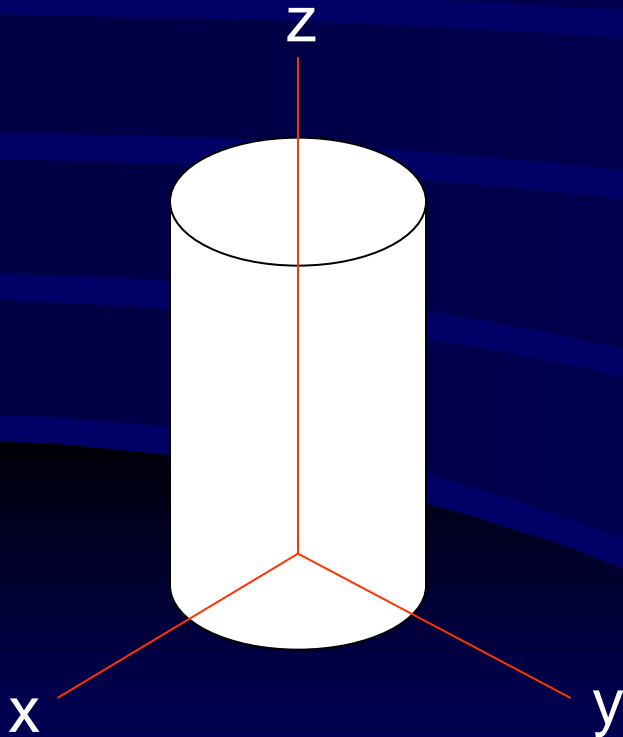
Définition 1 : Les nanoparticules

British Standards Institution :

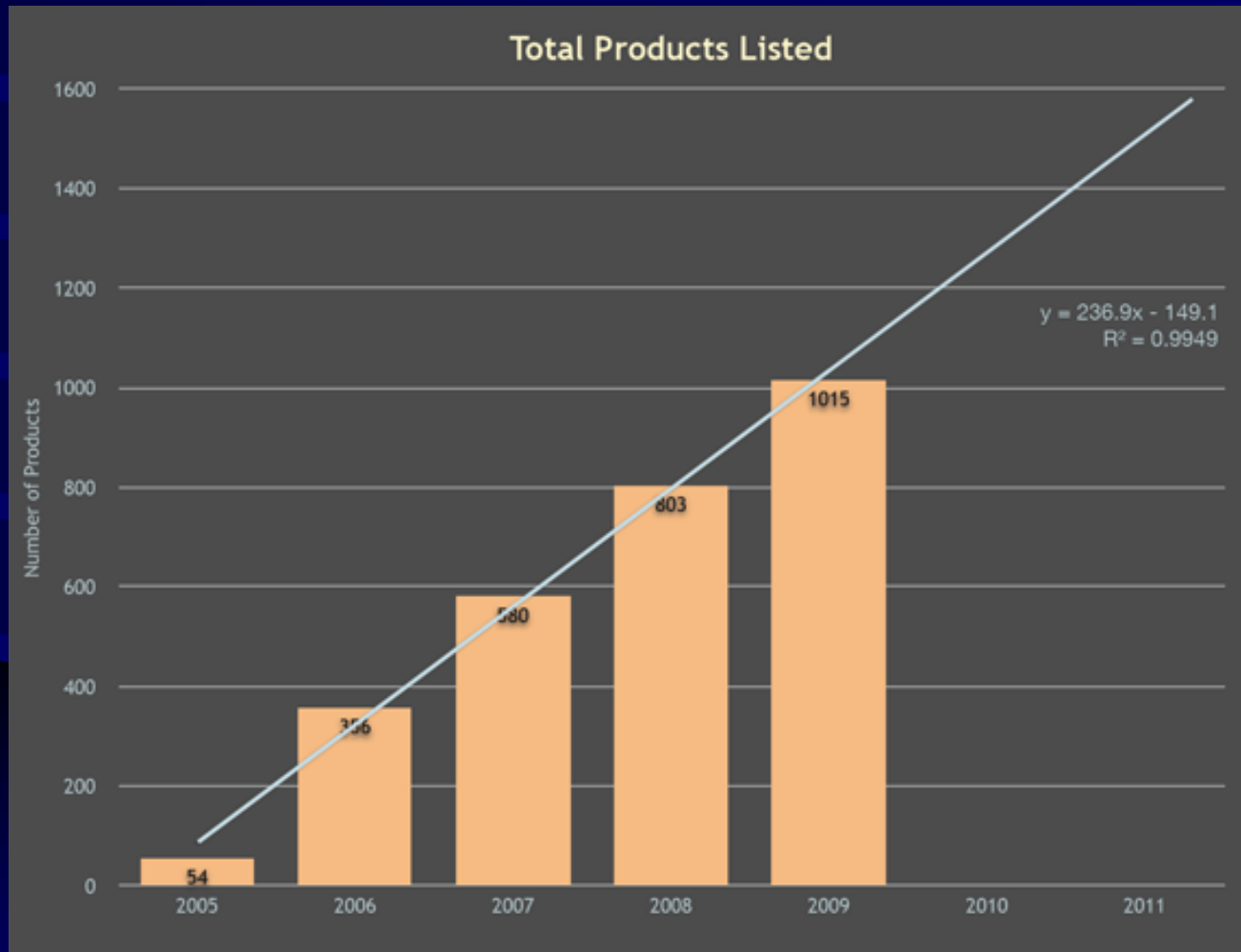
1 dimension de l'ordre du nm (PAS71).

Office québécois de la langue française :

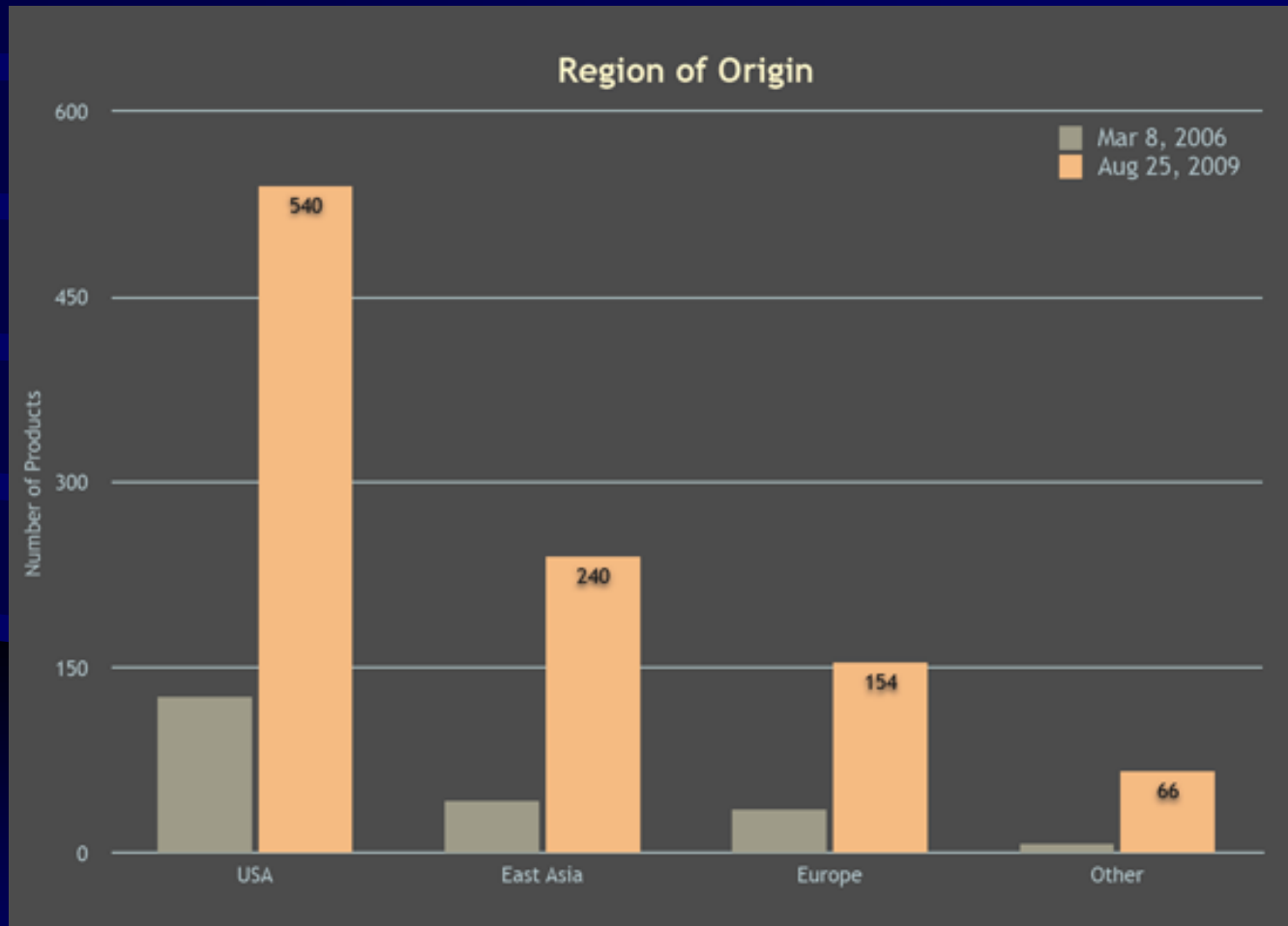
2 ou 3 dimensions de l'ordre du nm.



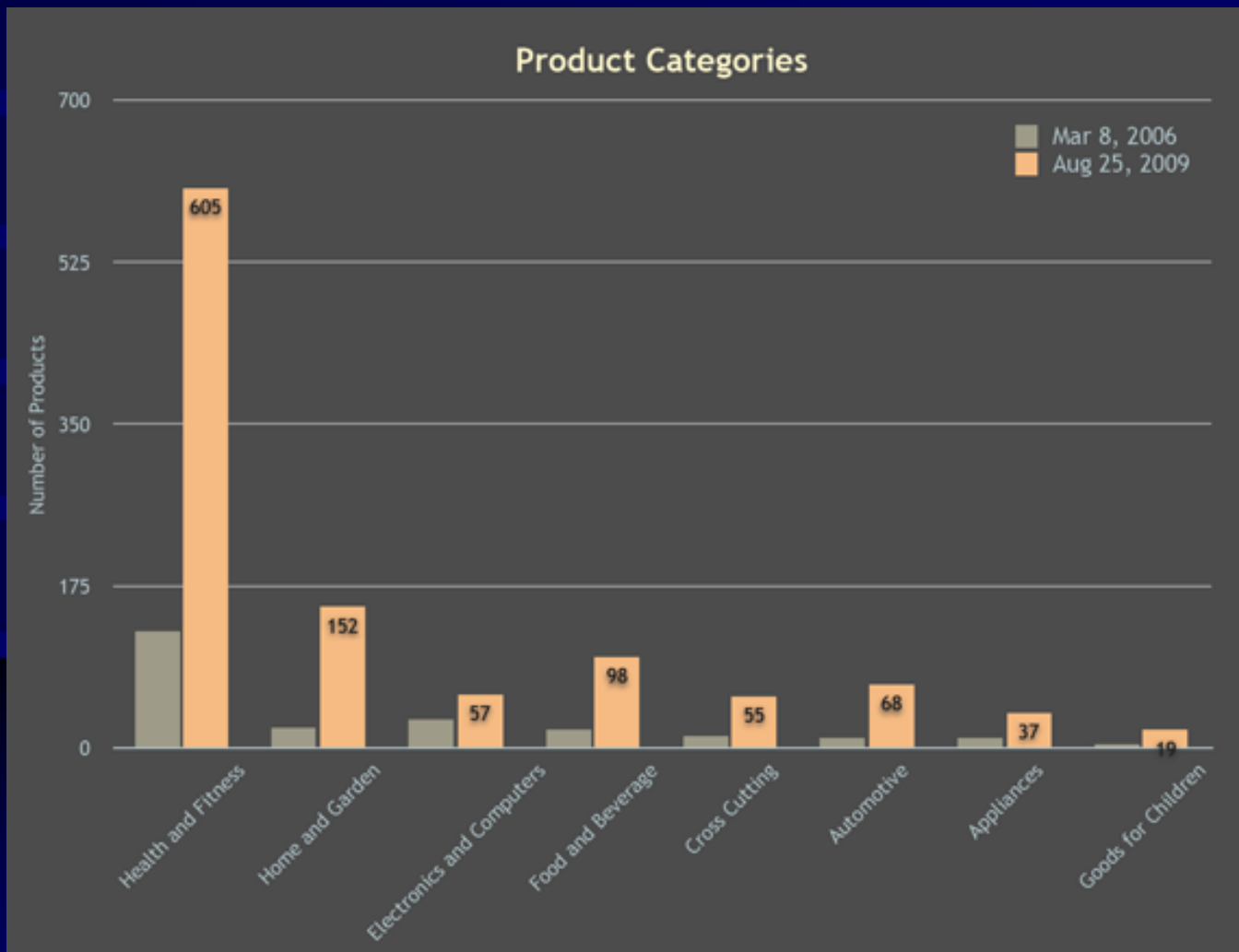
Les Nanoparticules dans la société



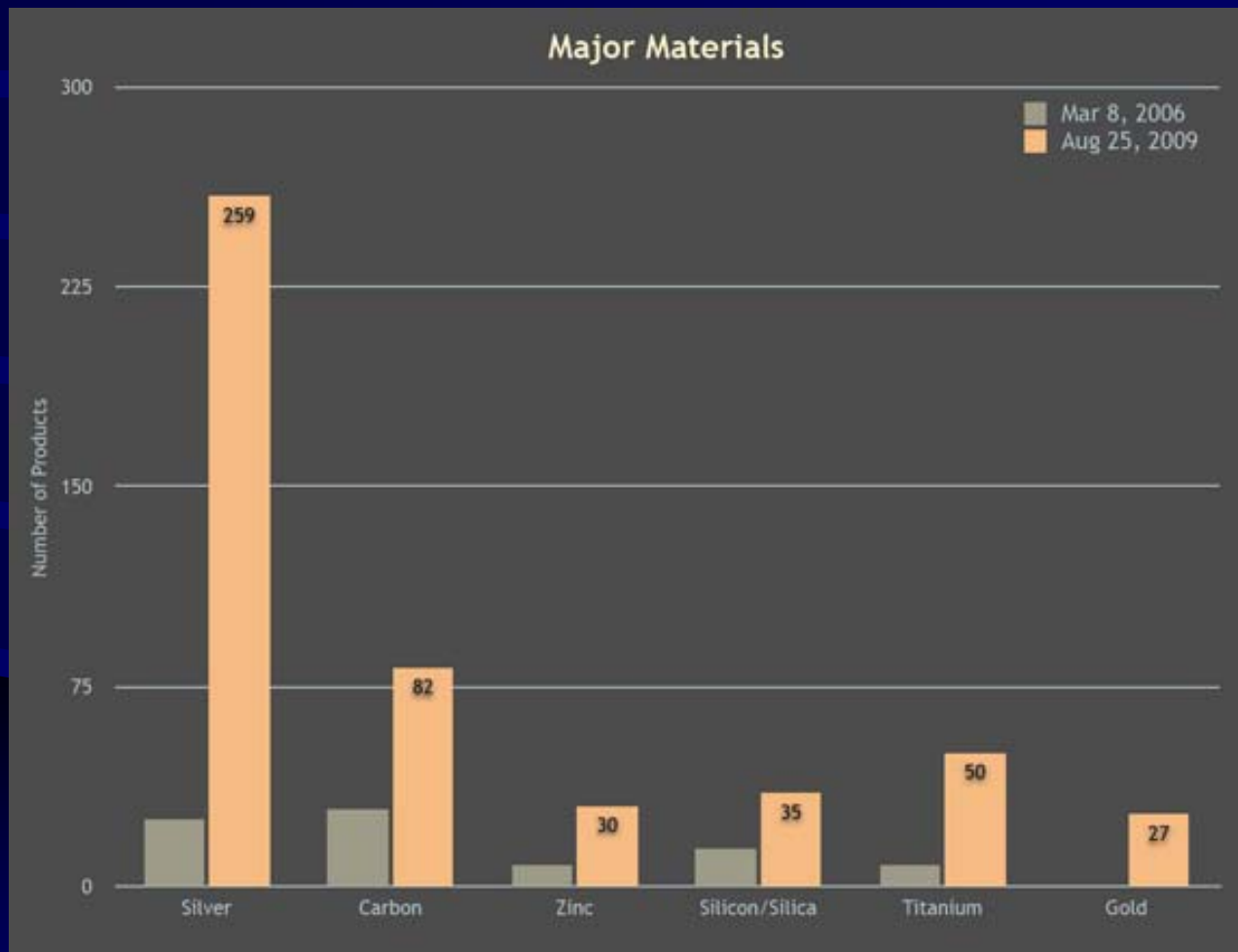
Les Nanoparticules dans la société



Les Nanoparticules dans la société



Les Nanoparticules dans la société



Les nanoparticules présentent-ils un
risque pour la santé?

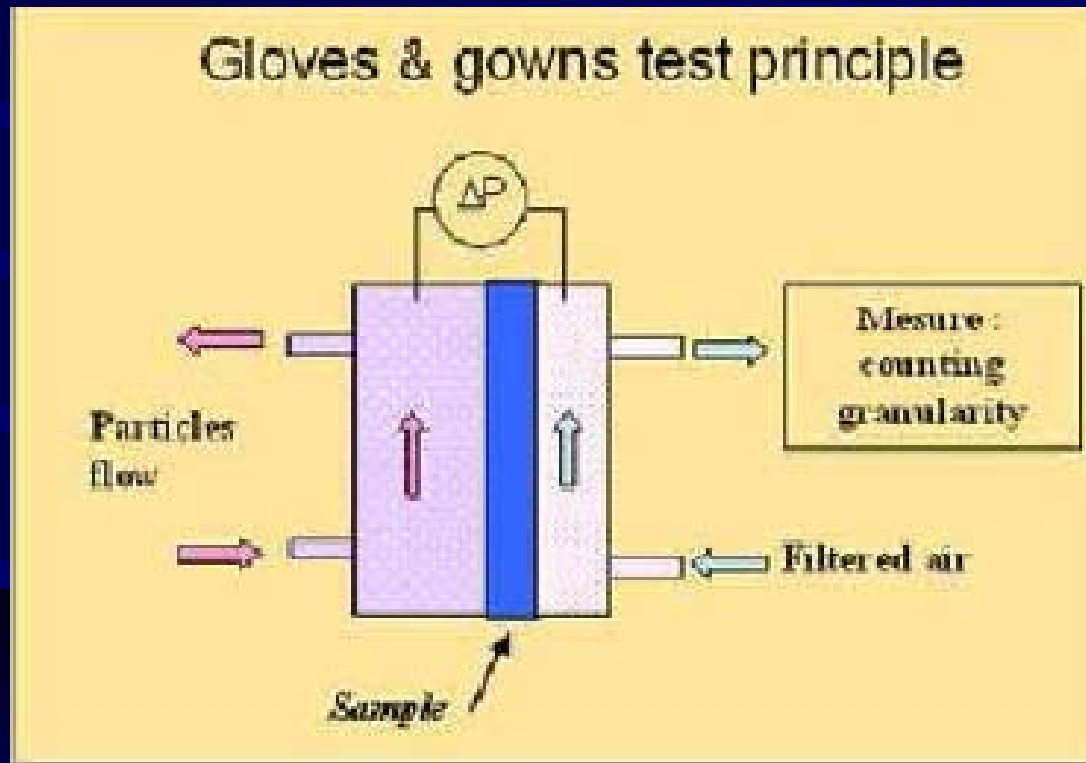
Le risque lié aux nanoparticules

Généralités

Risque = exposition x danger

Le risque lié aux nanoparticules

Exposition



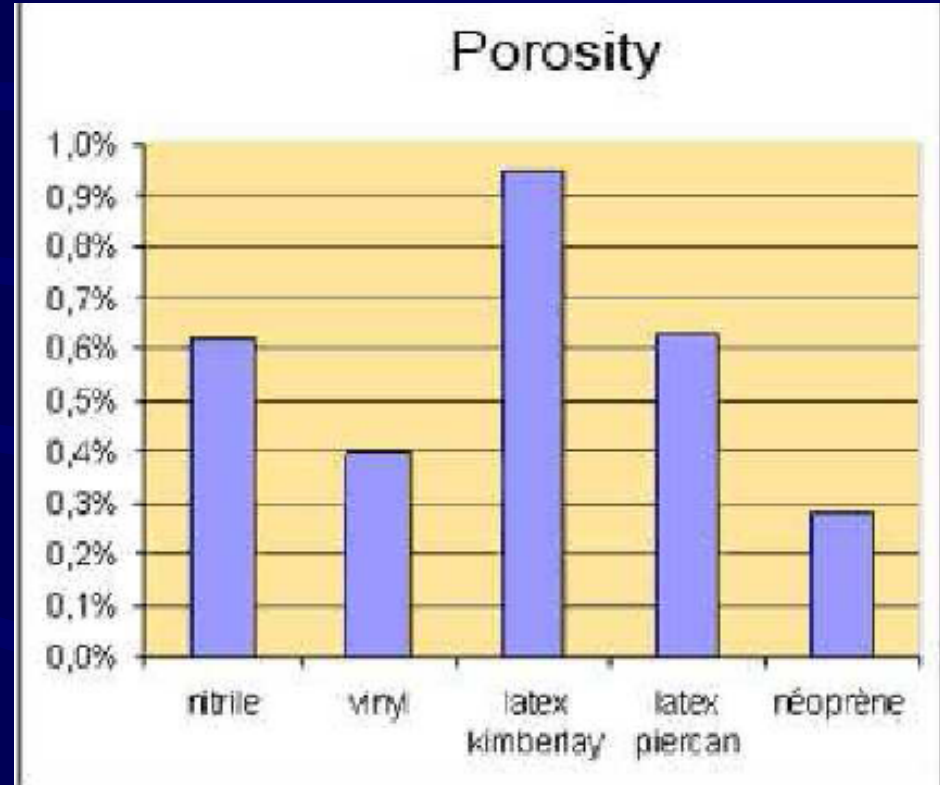
Le risque lié aux nanoparticules

Exposition



Gants commercialisés

Product	Thickness
Nitrile	100 μm
Latex	150 μm
Neoprene	700 μm

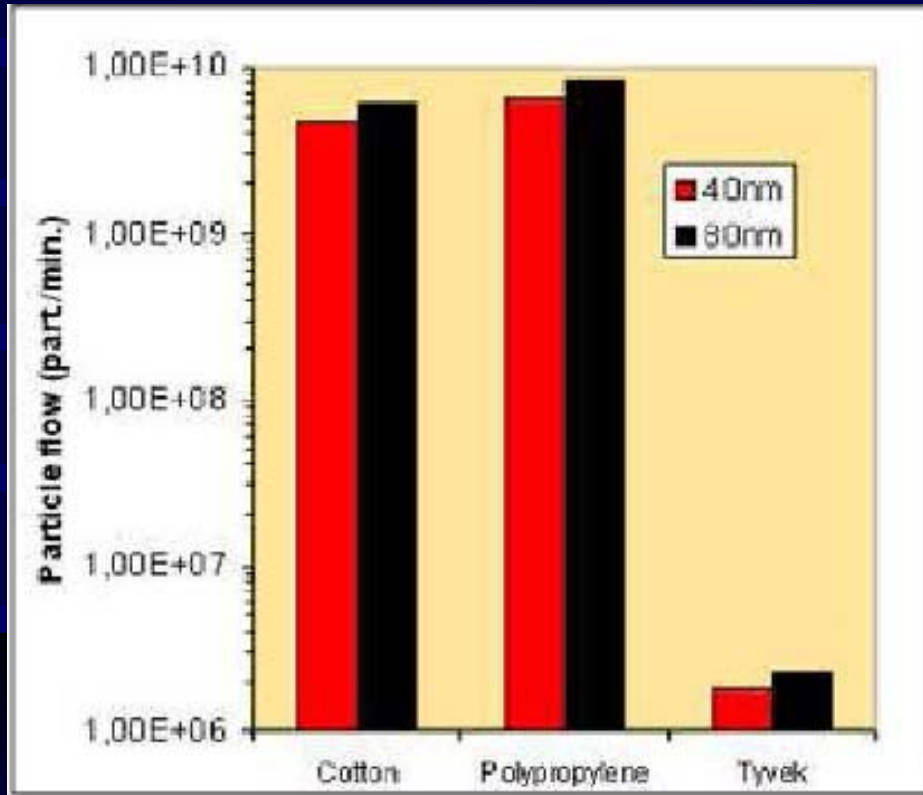


Golanski et al., 2008

Tous les types de gants sont efficaces pour des NPs de graphène (de 20 à 100 nm)

Le risque lié aux nanoparticules

Exposition

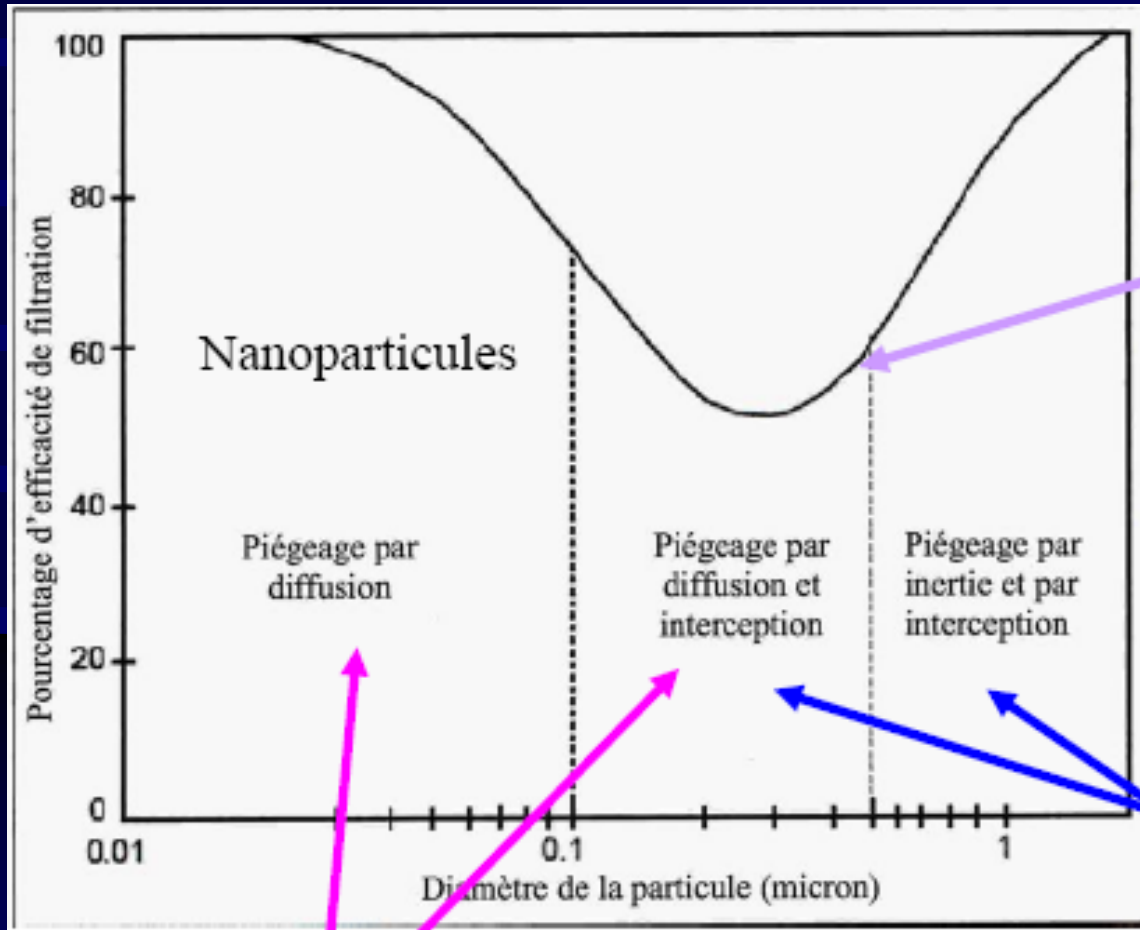


Golanski et al., 2008

Les blouse en Tyvek offre une meilleurs protection en présence de NP de graphite de 40 et 80 nm.

Le risque lié aux nanoparticules

Exposition



Source : 3M



Efficacité minimale
pour des particules
comprises entre
100 et 500 nm

Bonne efficacité
pour les NP

Le risque lié aux nanoparticules

Exposition - conclusion

Les gants, les masques et les blouses utilisées sont efficaces pour se protéger des NPs.

=> Les risques peuvent être maîtriser lors d'exposition au travail mais dans la population?

La toxicologie

Généralités

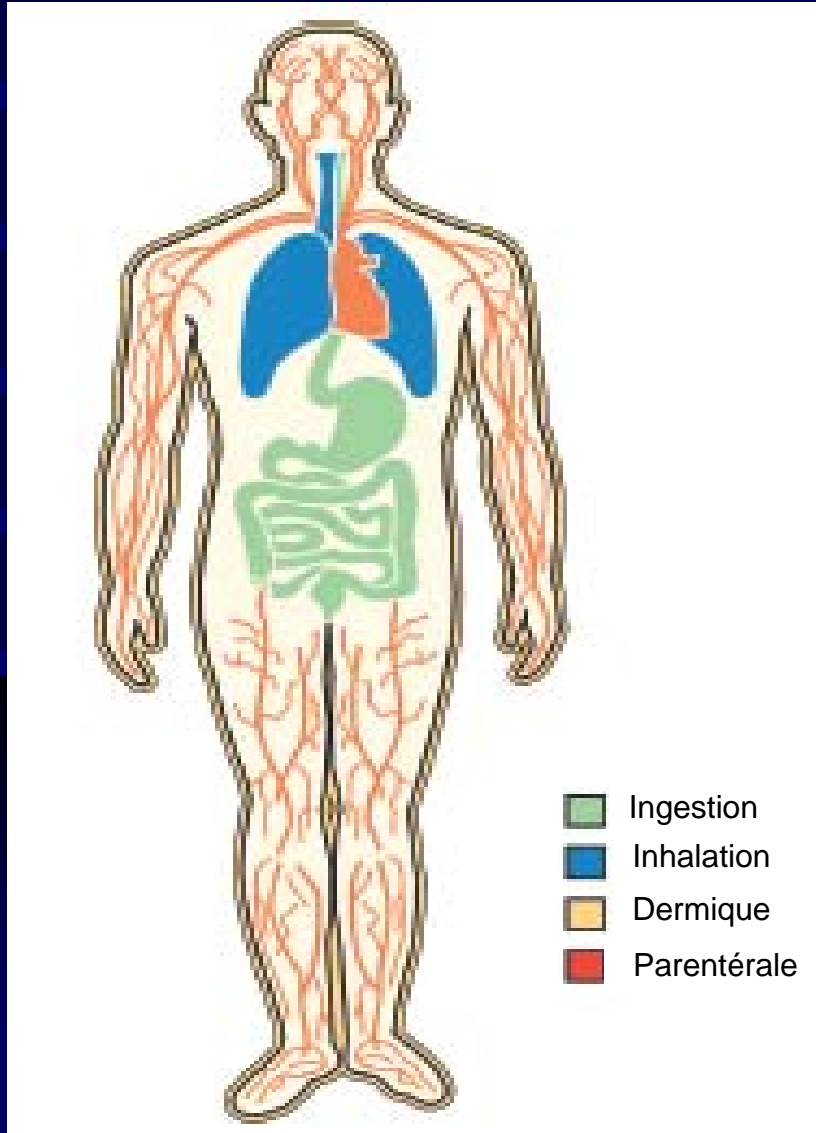
Risque = exposition x danger

La toxicologie s'intéresse à l'évaluation des dangers intrinsèques des substances

Comment étudier la toxicité des nanoparticules?

- 1) Les voies de pénétration
- 2) La biodistribution
--> Détermination des organes cibles
- 3) Métabolisme
- 4) Élimination
- 5) Identification des effets biologiques (inflammation, fibrose, tumeurs, stress cellulaire...)

Les voies de pénétration des NPs dans l'organisme



Inhalation : voie d'entrée privilégiée.

Voie orale : via l'alimentation (10^{12} NPs/j), l'ingestion de particules inhalées...

Voie cutanée : via les produits cosmétiques...

Voie parentérale : Applications médicales.

Comment étudier la toxicité des nanoparticules?

1) Les voies de pénétration

2) La biodistribution

--> Détermination des organes cibles

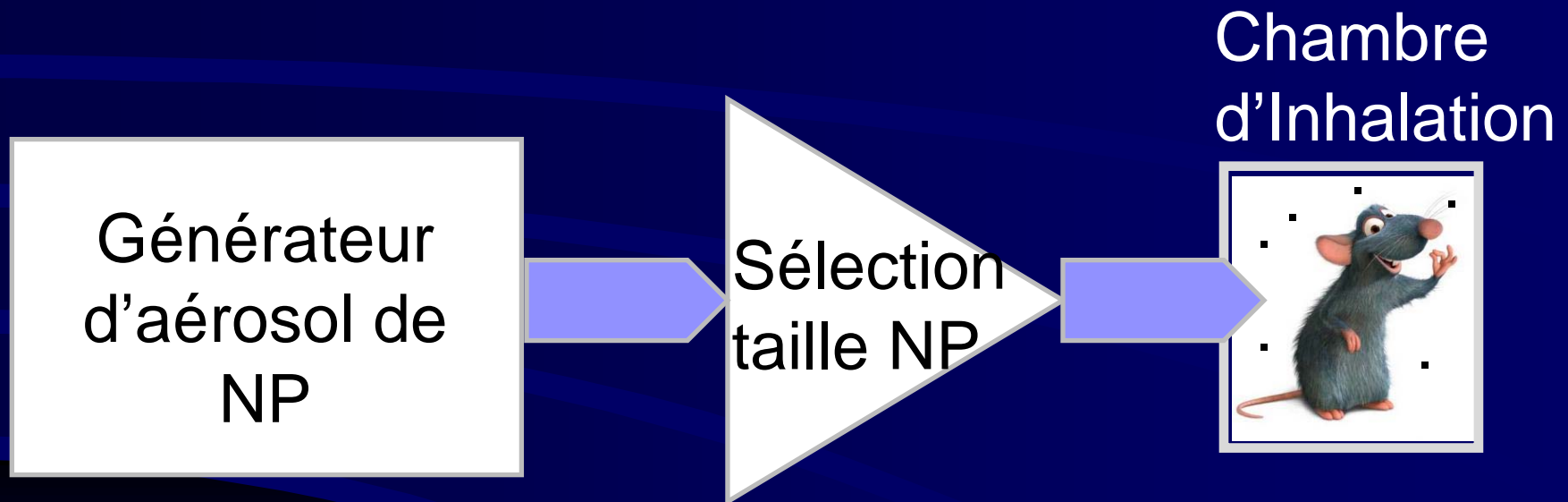
3) Métabolisme

4) Élimination

5) Identification des effets biologiques (inflammation, fibrose, tumeurs, stress cellulaire...)

Biodistribution

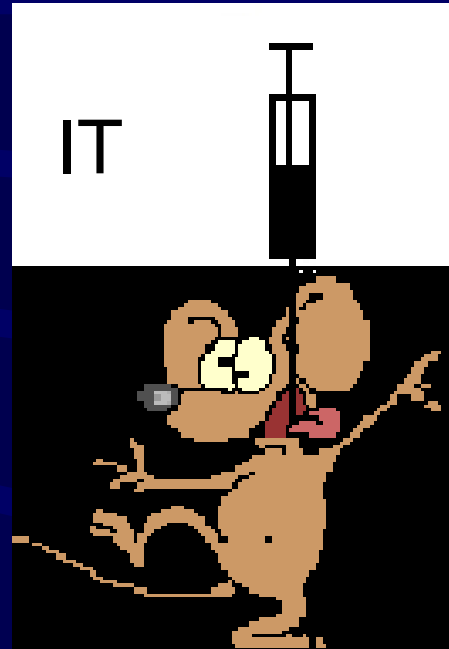
Les méthodes d'exposition – voie respiratoire



Inconvénients: Expérience couteuse
Difficile à mettre en oeuvre

Biodistribution

Les méthodes d'exposition – voie respiratoire



Inconvénients: Mise en suspension des particules

Biodistribution

Les méthodes d'exposition – voie respiratoire

Méthodes de dispersion utilisées pour les NTC

Sérum

Sonication

Détergent (Tween 80)

Acétone + filtration

Fonctionnalisation

BSA + sonication

Lam et al., 2004

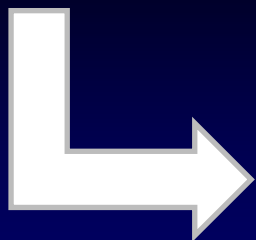
Shvedova et al., 2005

Muller et al., 2005

Mercer et al., 2008

Saxena et al., 2007

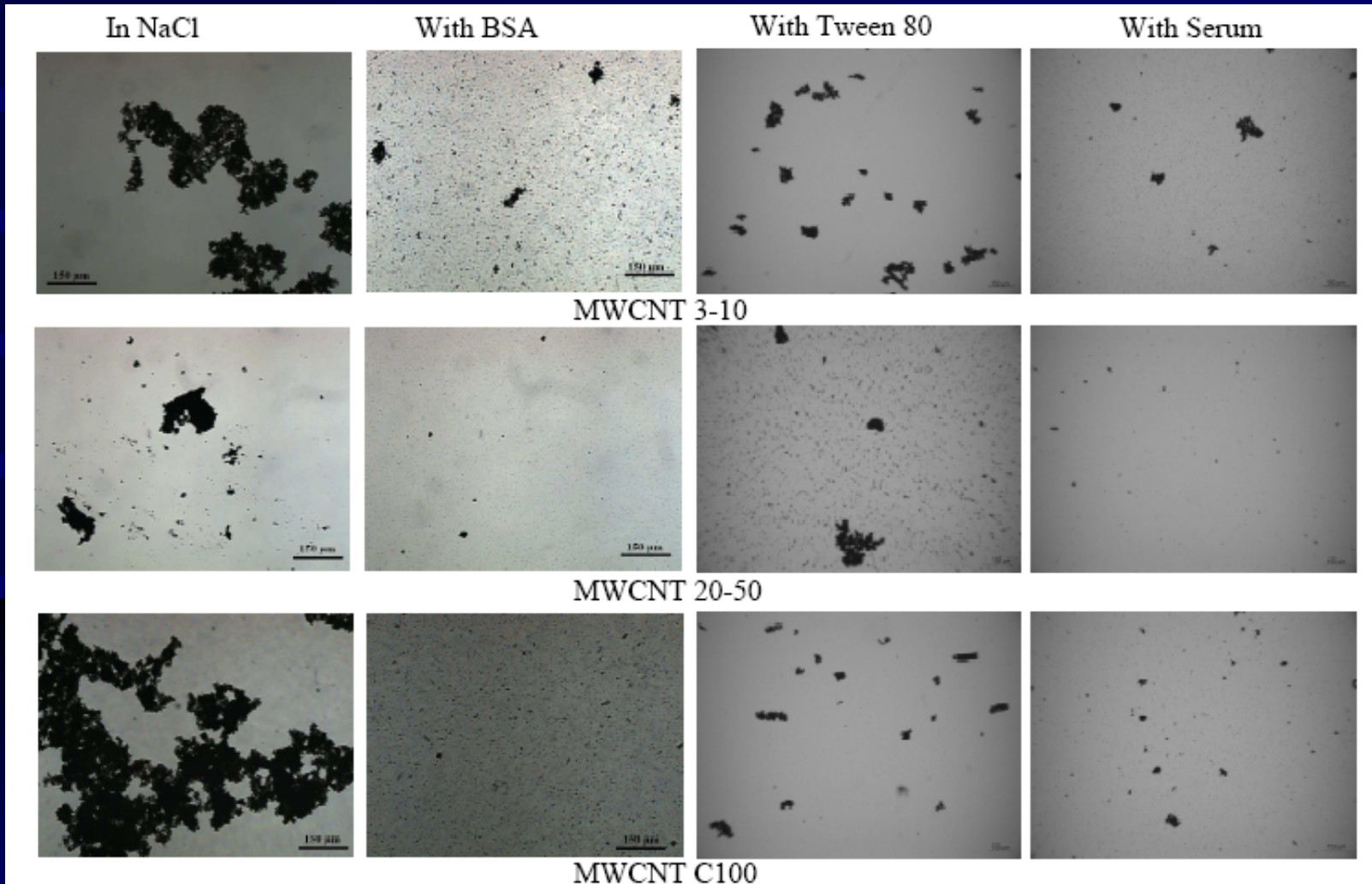
Elgrabli et al., 2007



Obtient une bonne dispersion?
Y'a-t-il une méthode plus efficace?

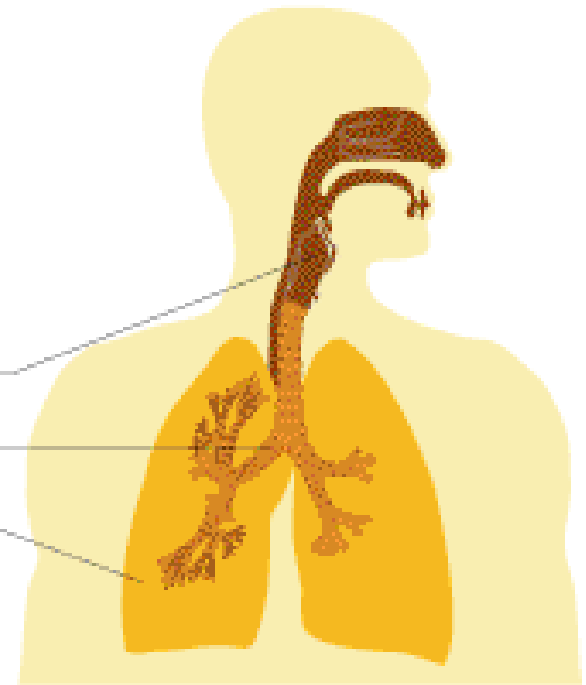
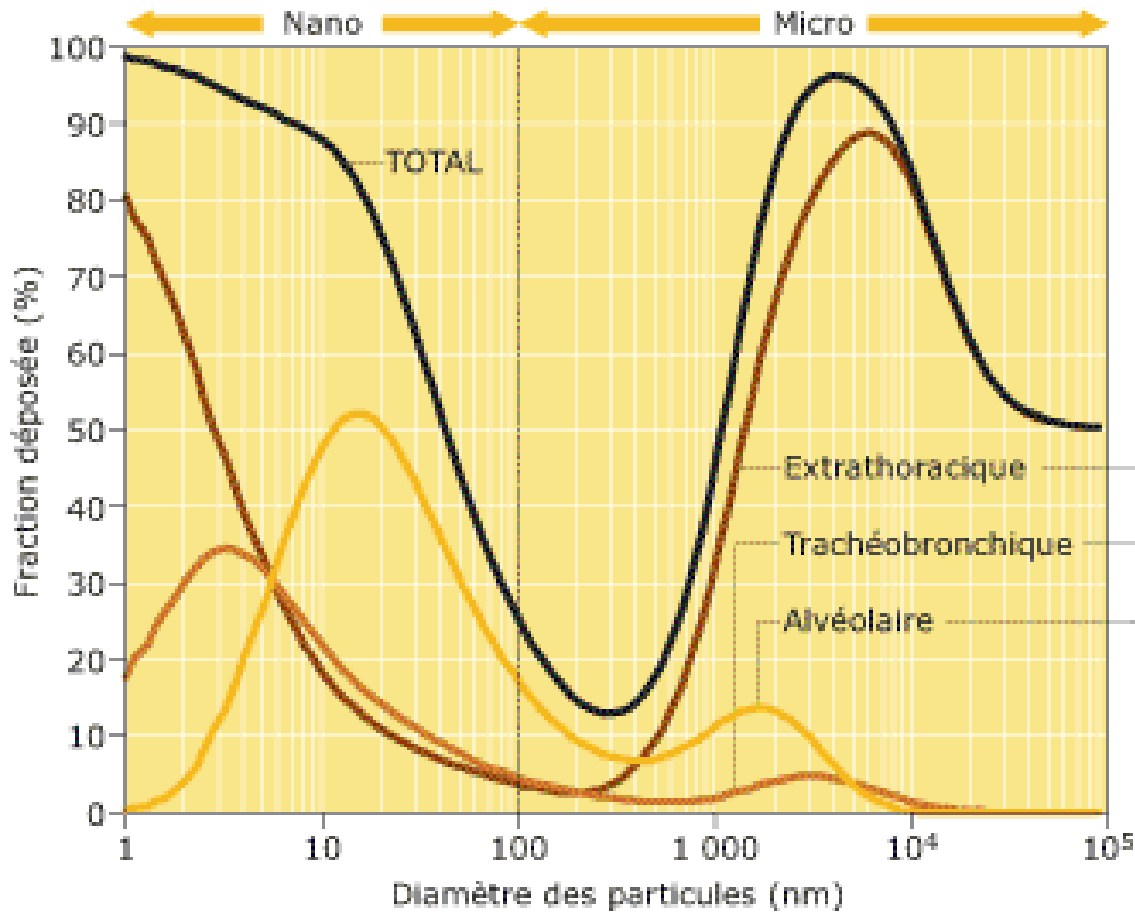
Biodistribution

Les méthodes d'exposition – voie respiratoire



Biodistribution

Voie respiratoire

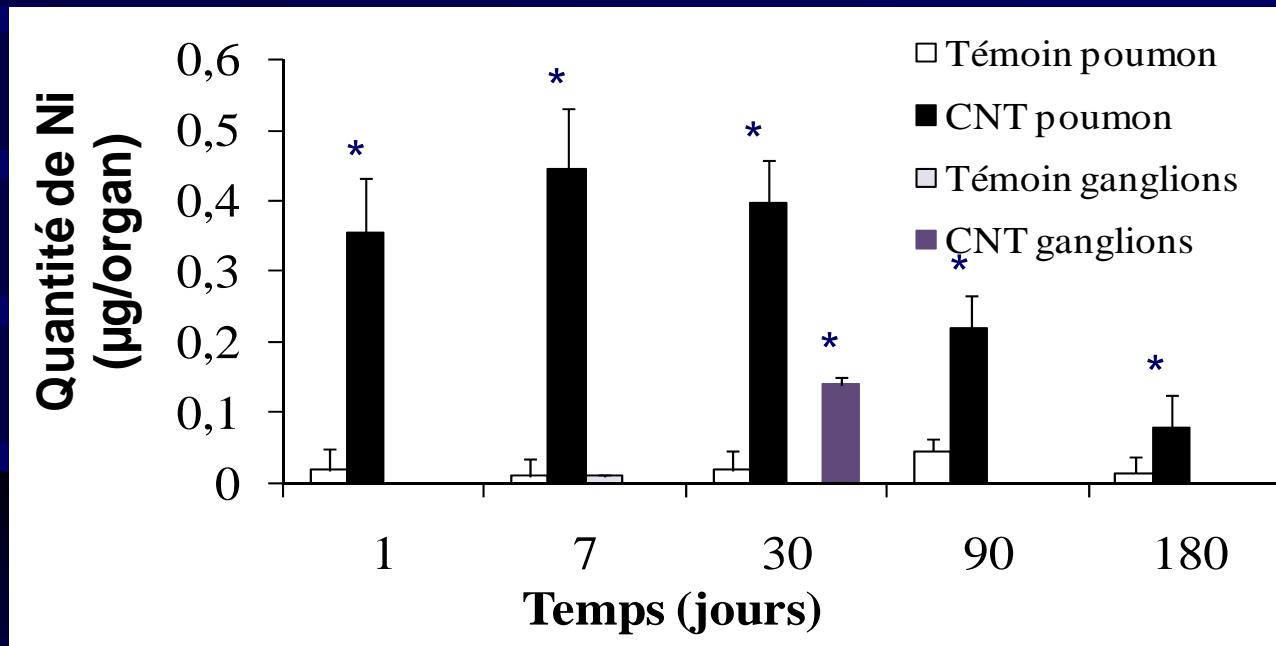


© Illustration / INRS

Biodistribution et clairance

Exposition par voie respiratoire

Elgrabli, 2008 : Exposition par IT, transfert < 2% (NTC, 20-50 nm) sauf ganglions (27% après 1 mois)



→ Globalement, le transfert systémique depuis l'appareil respiratoire apparaît faible.

Comment étudier la toxicité des nanoparticules?

- 1) Les voies de pénétration
- 2) La biodistribution
--> Détermination des organes cibles
- 3) Métabolisme
- 4) Élimination
- 5) Identification des effets biologiques (inflammation, fibrose, tumeurs, stress cellulaire...)

Effets biologiques

Cas des NTC

Auteurs	Espèce	Type de NTC Dose/animal	Dispersant	Lésions pulmonaires	Signes cliniques	Inflammation	Effets cellulaires
Shvedova et al. (2005)	Souris	SWCNT 0 à 40 µg	PBS	Granulomes		↑ Lymphocytes ↑ Macrophages ↑ Neutrophiles ↑ TNFα, IL1β	Apoptose (↑ Caspase 3 ↑ Cellules apoptotiques)
Lam et al. (2004)	Souris	SWCNT 0,1 à 0,5 mg	Sérum inactif	Granulomes	Mortalité (0,5 mg/souris) Perte de poids	↑ Neutrophiles ↑ Eosinophiles	Nécrose
Warheit et al. (2004)	Rat	SWCNT 0,2 à 1 mg	PBS + 1% de Tween 80	Granulomes	Mortalité (5 mg/kg) ↑ poids des poumons	↑ Cellules totales ↑ Neutrophiles	↑ du taux de LDH
Muller et al. (2005)	Rat	MWCNT 0,5 à 5 mg	NaCl + 1% de Tween 80	Fibrose		↑ Neutrophiles ↑ Eosinophiles ↑ TNFα	↑ du taux de LDH
Mangum et al. (2006)	Rat	SWCNT 0,4 mg	PBS + 1% de surfactant pluronic F-68	Granulomes Fibrose			
Li et al. (2007)	Souris	MWCNT 0,05 mg	NaCl + 1% de Tween 80	Destruction de la structure alvéolaire		↑ Cellules inflammatoires	
Mercer et al. (2008)	Souris	SWCNT 10 µg	Acétone + PBS	↑ collagène dans l'interstitium		↑ Neutrophiles ↑ Macrophages (1 et 7 jours)	

Effets biologiques

Cas des NTC

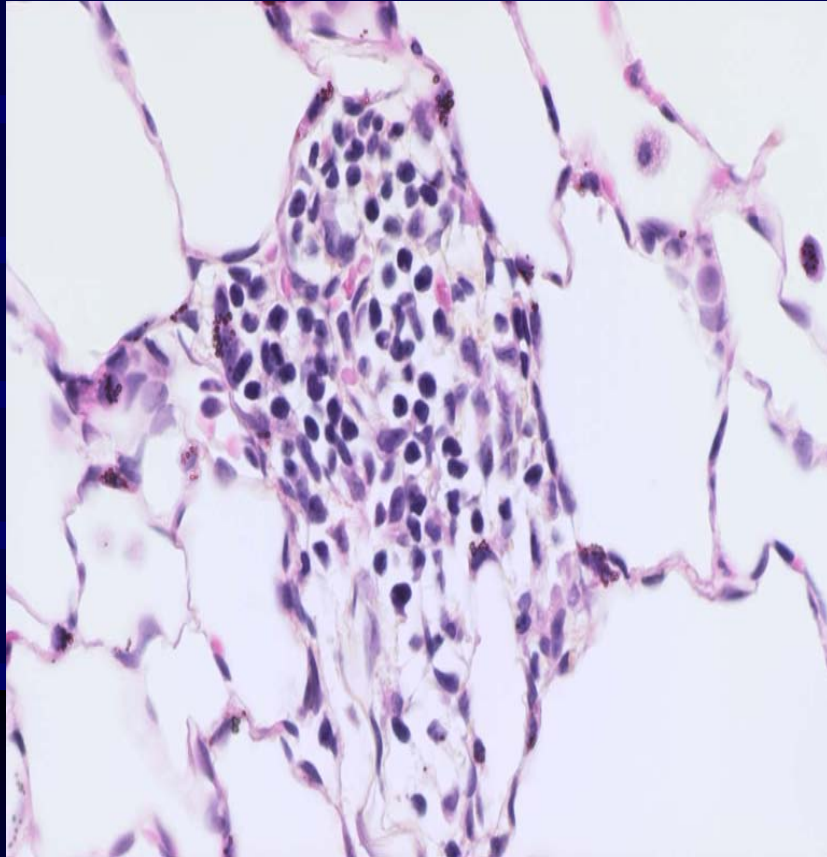
Auteurs	Espèce	Type de NTC Dose/animal (mg/m ³) Temps d'exposition Dose calculée	Lésions pulmonaires	Inflammation
Mitchell et al. (2007)	Souris	MWCNT 0,3 à 5 mg/m ³ 7 et 14 jours 6,7 à 90 mg		→ Cellules inflammatoires → IL6, IL10, NQO1 (ARNm) → IL10 (protéine)
Li et al. (2007)	Souris	MWCNT 32,6 mg/m ³ 8 à 24 jours 0,07 à 0,21 mg	Amincissement des parois alvéolaires	
Shvedova et al. (2008)	Souris	SWCNT 5 mg/m ³ 1 à 4 jours 5 à 20 µg	Granulomes Fibrose Stress oxydant ↑ collagène	↑ Neutrophiles (1 et 7 jours) ↑ Macrophages (7 et 28 jours) ↑ Cellules totales (7 et 28 jours) ↑ Protéines totales ↑ LDH, TNFα, TGFβ, IL6

→ Pas de variation

↑ Augmentation/Induction

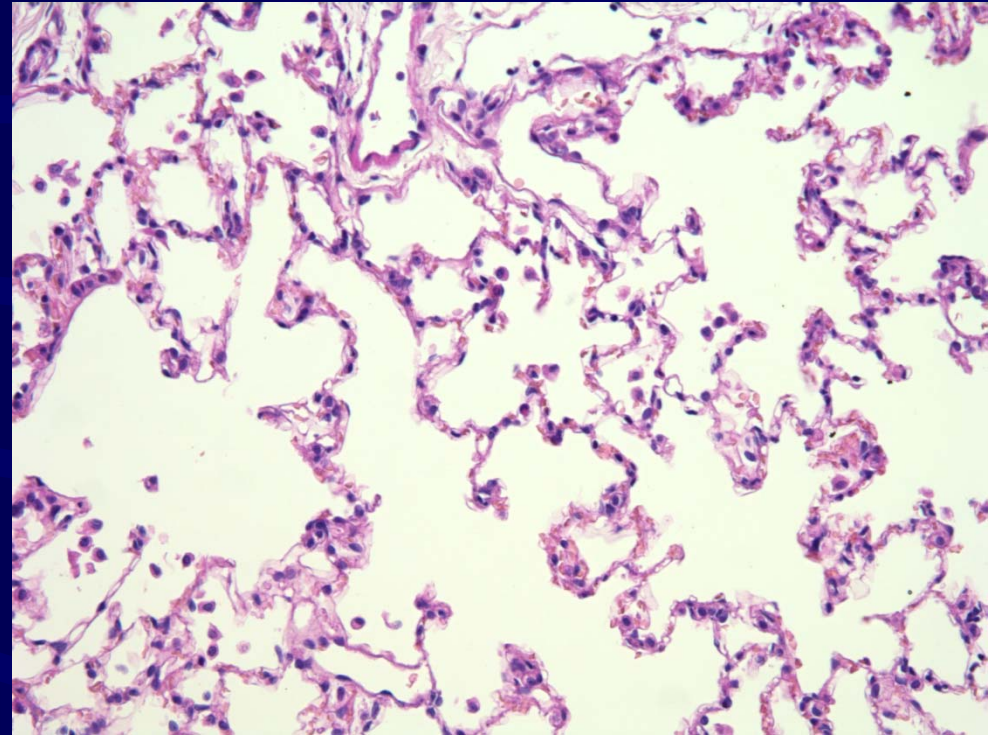
Effets biologiques

Cas des NTC



Gros agglomérats de NTC

Formation de granulome à J7
avec 100 μ g de NT/rat

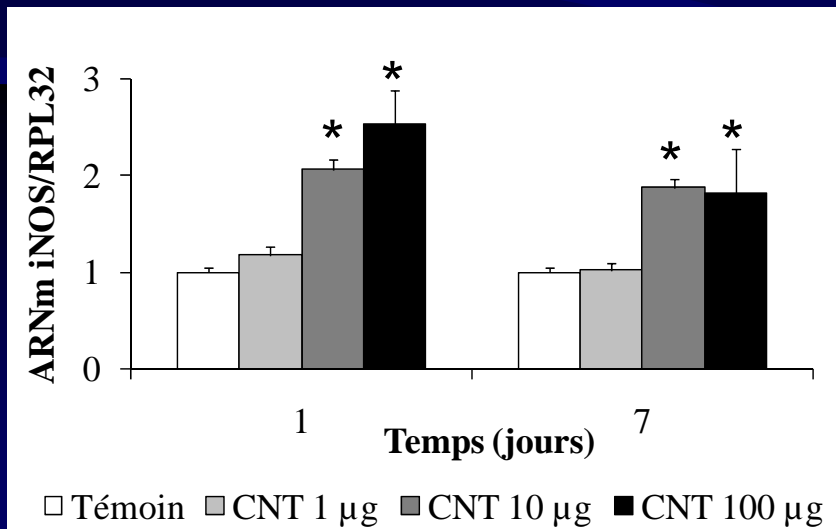
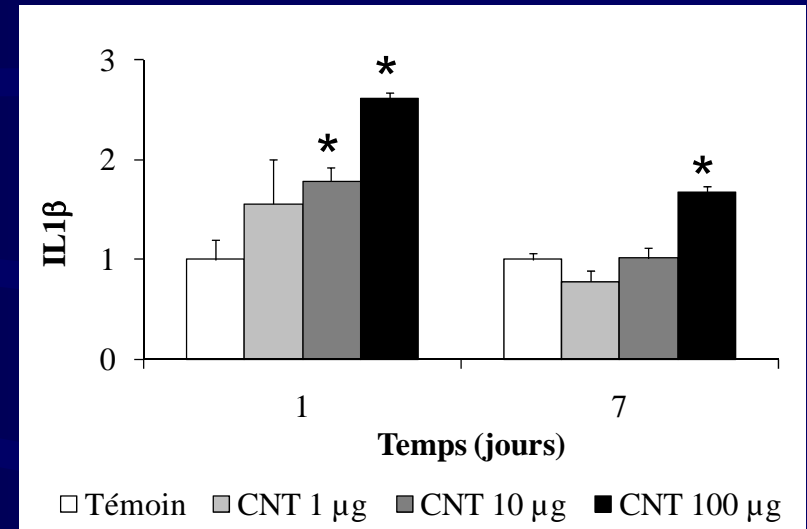
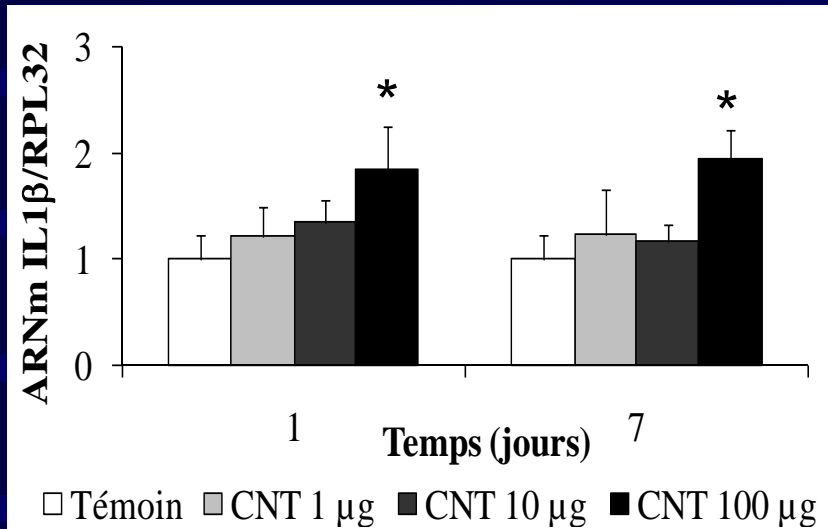


Petits agglomérats de NTC

Pas de formation de
granulome de J1 à M6 avec
100 μ g de NT/rat ²⁷

Effets biologiques

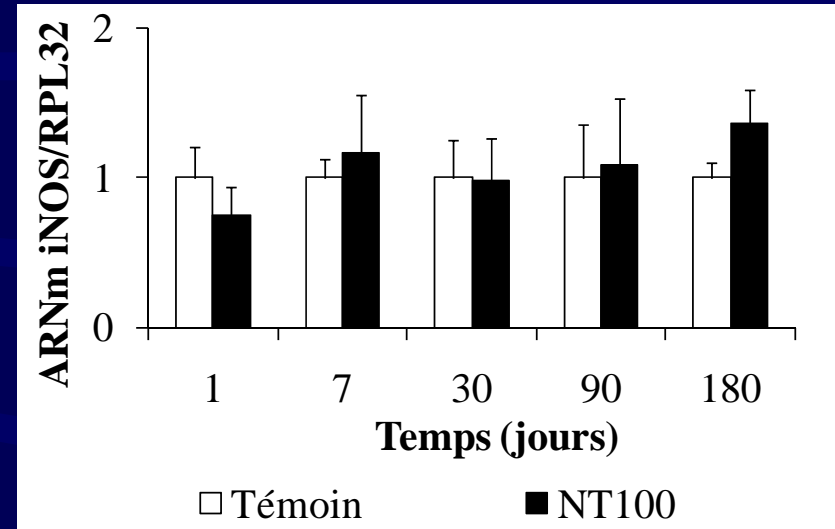
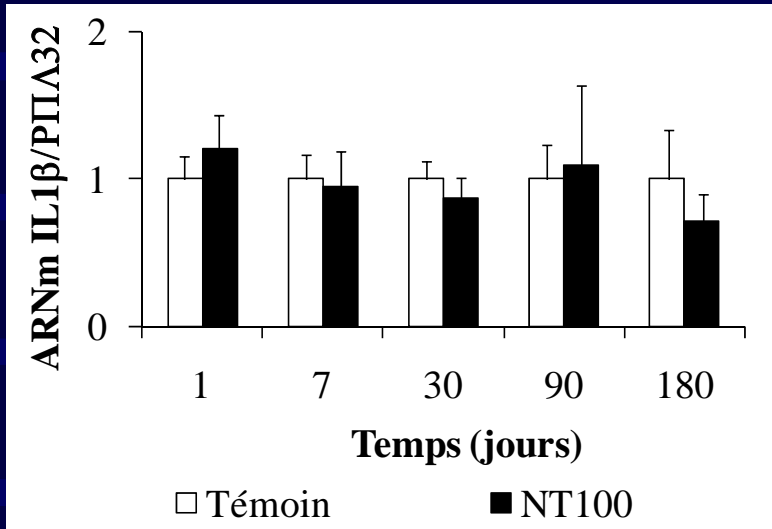
Cas des NTC



Induction de biomarqueurs (IL1 β , IL6 et iNOS) de l'inflammation et du stress oxydant en présence de gros agglomérats de NTC

Effets biologiques

Cas des NTC



Pas d'Induction de la transcription des ARNm (IL1 β , COX 2, TGF β , IFN γ , IL6, iNOS) et d'induction de la traduction des protéines (IL1 α , IL1 β , IL2, IL4, IL6, IFN γ , TNF α) de l'inflammation et du stress oxydant en présence de petits agglomérats de NTC

Effets biologiques

Cas des NTC

Influence des paramètres physico-chimiques:

1) La surface spécifique : pas de données

2) La longueur des NTC : \uparrow longueur \uparrow temps d'élimination (Muller et al, 2005)

3) Les contaminant métalliques :

Fer : Induit un stress oxydant

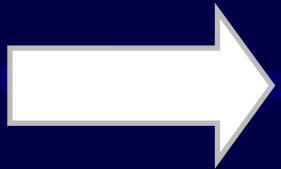
Nickel: Modification de l'expression indirect des gènes codant pour les facteurs inflammatoires et apoptotiques (Kaczmarek et al., 2007)

4) L'état d'agglomération:

Wick et al, 2007; Elgrabli et al., 2008: \uparrow agglomération \uparrow toxicité

5) Défauts de structure : \uparrow nombre de défauts \uparrow toxicité (Muller et al., 2008)

Effets biologiques



Il est indispensable de prendre en compte les facteurs physico-chimiques dans l'étude de la toxicité des NPs



Nouveau et spécifique de la nanotoxicologie

Conclusion

- Aucun nanomatériau n'est strictement identique à un autre
 - Malgré encore peu de données toxicologiques disponibles, il ne semble pas y avoir une toxicité spécifique de la composante nano.
 - On ne peut pas extrapoler la toxicité d'un nanomatériau à partir de sa composante sous forme grossière → Importance des paramètres physico-chimiques (Taille, forme, agglomération, charge...)
- Encore beaucoup d'inconnues (expositions, environnement, propriétés régissant la toxicité...) ----> Prudence...

Conclusion

- 30 000 000 de NP commercialisées
- 100 000 composés chimiques (Fe, C, Zn,...)
- 30 000 sont produit à + d'1 tonne



Analyse de toutes les références impossible

Détermination des propriétés régulant la toxicité pour produire des NP safe.

Conclusion

Normes d'exposition :

Pas de valeurs limites d'exposition dans réglementation (France – UE).

Le NIOSH (USA) préconise :

- Si pas d'effet des particules : inhalable 5 mg/m^3
- Pour le TiO_2 : $0,1 \text{ mg/m}^3$
- Pour les fibres : VME nano = $0,01 \text{ fibre/cm}^3$
- Pour les CMR : VME nano = $0,1 \text{ VME micro}$
- Pour les insolubles : VME nano = 0.066 VME micro et $< 20\ 000 \text{ NP/m}^3$
- Pour les solubles : VME nano = $0,5 \text{ VME micro}$

Conclusion

« Ceux qui disent que les nanoparticules sont dangereuses ont tort.

Ceux qui disent qu'elles ne sont pas dangereuses ont tort également.

La réalité est probablement entre les deux.

Certaines particules seront dangereuses, d'autres pas, et cela dépendra de leurs caractéristiques spécifiques »

Vicki Colvin
Directrice du CBEN
Center for Biological et Environmental Nanotechnology
Rice University

Merci pour votre
Attention!
Des questions?

