

INVENTONS UNE NANOSCIENCE TOXICOCHIMIQUE

André PICOT

(Toxicochimiste, Directeur de recherche honoraire du CNRS, Président de l'ATC)

Présentes dans notre environnement quotidien depuis la nuit des temps, les particules ultra-fines que l'on regroupe actuellement sous la dénomination de nanoparticules, (du grec « nano » qui signifie nain) envahissent insidieusement et progressivement notre vie quotidienne, sans que pratiquement personne ne le sache [1.2.3]. A titre d'exemple, le budget mondial, Recherche et développement en 2006 était de 10,6 milliards de dollars, soit 8,1 milliards d'euros, alors que la recherche sur les risques liés aux nanomatériaux n'est que de 0,4 % (96^e Avis du Conseil consultatif national d'éthique Paris – 1^{er} février 2007) [4].

En France, dans le cadre du Grenelle de l'Environnement, le gouvernement doit engager pour les nanotechnologies un budget de 350 millions d'euros, dont 70 millions ont été utilisés en 2009.

Or, on ne peut que constater que dans le budget public de recherche sur les nanotechnologies, seulement 3% ont été consacrés aux études toxicologiques et écotoxicologiques... un investissement bien modeste, il faut l'avouer !

Pour bien comprendre les difficultés aux quelles on est confrontés dans l'évaluation toxicologique des nanoparticules, il suffit d'étudier les cas du dioxyde de titane (TiO_2), un additif minéral omniprésent dans les produits courants (par exemple dans les cosmétiques pour augmenter leur brillance).

Considéré comme chimiquement inerte, le TiO_2 était jusqu'à présent apprécié pour sa faible toxicité.

Or, on l'a progressivement remplacé dans les crèmes de beauté comme dans les onguents solaires, par des nanopoudres de TiO_2 .

Pourtant, il a été mis en évidence que chez les Rats, les nanoparticules de TiO_2 (30 nanomètres environ soit 30×10^{-9} mètres) présentes sous forme cristalline, entraînent une réaction inflammatoire des bronches beaucoup plus importante qu'avec des particules classiques (de diamètre d'environ 250 nm). Par ailleurs, de par leur taille extrêmement petite, les nanoparticules de TiO_2 peuvent se glisser entre les deux couches de cellules qui forment les alvéoles pulmonaires et se retrouve ainsi directement dans la circulation sanguine. De là, elles peuvent se répartir dans tous les organes du corps : foie, reins, poumons, thymus, testicules, cerveau... Par ailleurs le TiO_2 nanoparticulaire peut traverser le placenta, éventuellement s'y accumuler et ensuite atteindre l'embryon ou le fœtus. Comme le font les vapeurs de mercure élémentaire (Hg^0) par exemple celles émises par les thermomètres à base de cet élément ou les baromètres dans lesquels le mercure est à l'air libre ou les amalgames dentaires (qui émettent en permanence des faibles concentrations de mercure), les nanoparticules de TiO_2 peuvent aussi directement pénétrer dans le cerveau en remontant le long du nerf olfactif. Comme dans le cas du mercure élémentaire (Hg^0), les nanoparticules de titane (TiO_2 , sous la forme P25) dans le cerveau, se localisent, dans les cellules gliales (microglie, qui est constituée des cellules nourricières des neurones). A l'instar du mercure oxydé dans les cellules gliales à l'état de cation mercurique (Hg^{2+}), les nanoparticules de TiO_2 grâce à leur propriété catalytique, réduisent le dioxygène (O_2) par un mécanisme monoélectronique (réduction électron après électron) [5].

Les produits de réduction du dioxygène (ERO) qui sont formés (anion-superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyle...) initient une agression oxydante, responsable du processus inflammatoire, observé tant avec le mercure qu'avec TiO_2 .

Or le mercure élémentaire par un tel mécanisme semble accélérer le vieillissement cérébral, entre autre dans la maladie d'Alzheimer [6].

Qu'en est il des nanoparticules ayant pénétré dans le cerveau ?

Il devient donc urgent d'accélérer au plus vite les recherches sur l'éventuelle toxicité à long terme des nanoparticules.

Fait, peut être plus encourageant, au niveau de la peau, les nanoparticules de dioxyde de titane se cantonneraient, semble-t-il, aux couches superficielles de l'épiderme.

Néanmoins, G.Oberdorster [7] a mis en évidence que TiO_2 nanométrique, pouvait faiblement traverser la peau abrasée ou abimée. De son côté B.Mahé en 2009 [8] a précisé que TiO_2 pouvait pénétrer dans la peau en descendant le long des follicules pileux.

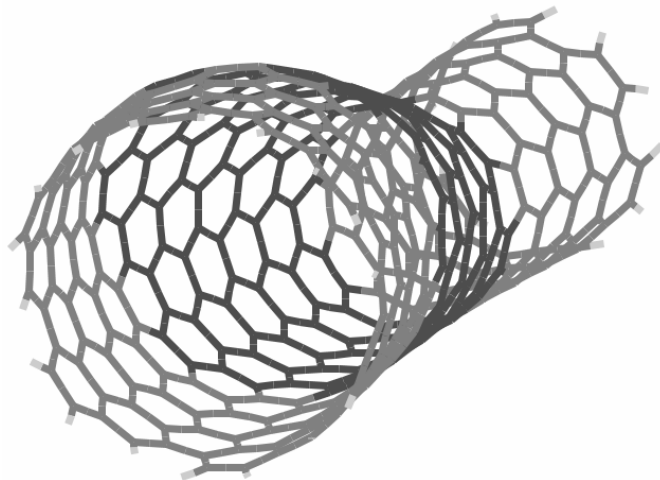
Autre résultat admis : la toxicité pulmonaire des poussières ultrafines, comme celles issues des moteurs diesel, sont capables d'initier chez le Rat des cancers bronchiques.

A.Shvedova du NIOSH¹ a suggéré que la fibrose provenait d'une activation directe des fibrocytes pulmonaires et non d'un processus inflammatoire préalable.

Lors d'une étude américaine récente (parue dans Nature Nanotechnology du 25 octobre 2009), avec des Souris ayant inhalé de fortes doses de nanotubes de carbone, a été mis en évidence que ces nanostructures pouvaient migrer jusque dans la plèvre, tout comme le font les fibres d'amiante.

Il reste toutefois à le confirmer chez l'Homme par le biais d'études épidémiologiques, associées à des recherches toxicologiques novatrices (car la toxicologie classique ne s'applique pas forcément aux nanoparticules).

Nombre de travaux sont ainsi en cours pour identifier les paramètres physicochimiques et chimiques qui conditionnent la toxicité spécifique des nanoparticules, mais ils sont en fait variables selon, le type de



Nanotube de carbone. Wikipedia commons

nanostructure.

Ainsi dans le cas des nanotubes de carbone, localisés dans les poumons, un paramètre physicochimique très important est leur surface totale, laquelle joue un rôle plus conséquent que le nombre de particules globales, en particulier lors de processus tumoraux. En général, il semble que la réactivité de surface (liée par exemple à l'état cristallin) soit un paramètre important dans leur toxicité, en intervenant, comme une surface catalytique réductrice, libérant des entités radicalaires de type ERO (comme le fait l'amiante contaminé par des traces de sels ferreux).

La composition chimique joue aussi un rôle important, comme dans le cas des impuretés de métaux de transition, présents à la surface des nanoparticules.

Dans l'immédiat, tout porte à croire que le comportement des nanoparticules s'avère très différent de celui des poussières classiques et qu'il convient d'inventer une nouvelle science toxicochimique, pour mieux l'appréhender. Conséquence : des techniques innovantes sont à imaginer afin de réussir à mesurer les poussières ultrafines et évaluer leur toxicité selon de nouveaux modèles, car les techniques classiques ne sont pas applicables.

Chez l'Homme, deux cibles biologiques semblent être touchées préférentiellement par les nanoparticules et ceci en relation avec le fort pouvoir inflammatoire de certaines structures nanométriques. Il s'agit surtout de l'appareil respiratoire, très sensible aux processus inflammatoires, mais aussi allergiques, et secondairement du système cardio-vasculaire.

Au niveau de ce dernier, on a observé une augmentation de la viscosité sanguine, ainsi qu'une agrégation plaquettaire accrue, ce qui peut entraîner des risques d'infarctus.

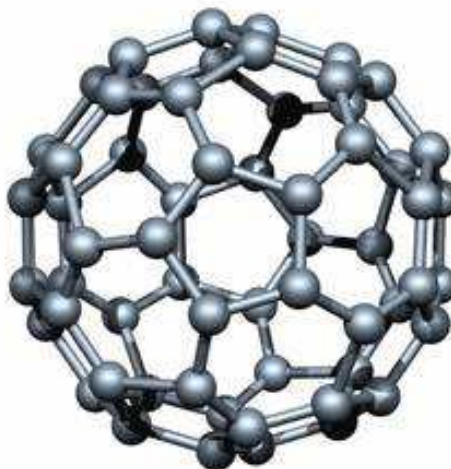
¹ National Institute for Occupational Safety & Health. (USA)

Comme nous l'avons vu précédemment le système nerveux central peut aussi être une cible des nanoparticules, qui s'y sont stockées.

Selon l'AFSSET² (2008) [1^B], les résultats d'étude de génotoxicité des nanoparticules sont peu nombreux et parfois contradictoires.

Parmi les résultats positifs, ceux de P.J.A Borm (2004) [10] qui a mis en évidence la formation d'adduits à l'ADN à partir de nanoparticules de carbone, présentes dans la fumée de diesel ou de noir de carbone.

Par ailleurs, des fullerènes en C₆₀ se sont révélés génotoxiques dans le test Comet sur des lymphocytes humains et ceci à de très faibles concentrations (2,2µg /L⁻¹).



Molécule de fullerène C₆₀

En ce qui concerne l'environnement, toute combustion de matières organiques, (composées à base de carbone et d'hydrogène) qu'elles soient naturelles (feux de forêts...) ou produites industriellement

(émissions métallurgiques, émissions de moteurs...), forme des quantités impressionnantes de nanoparticules de carbone. Ainsi près de 60 millions de tonnes par an seraient émises dans le monde !

Mais quels sont les réels risques encourus ? Encore une fois, difficile à dire dans l'état actuel des connaissances.

Néanmoins il a été constaté des effets toxiques avec des fullerènes (nanoparticules sphérique de plusieurs dizaines d'atomes de carbone, liés par des liaisons covalentes) sur des daphnies et des poissons (vairons) [11].

Par ailleurs des nanoparticules d'argent (Ag⁰) rejetées comme déchets dans l'environnement conservent leur forte activité antimicrobienne, ce qui pourrait interférer avec la flore microbienne des stations d'épuration [12].

Dans le domaine de l'hygiène et de la sécurité, la surveillance des atmosphères contenant des nanoparticules est particulièrement délicate et difficile, car les techniques classiques de contrôle des expositions ne sont pas utilisables telles quelles.

Pour détecter et doser les nanoparticules existent sur le marché des compteurs sophistiqués, mais ils sont très onéreux et restent destinés à la recherche, car l'interprétation des résultats est difficile.

Actuellement dans le monde existent plus d'un millier de types de nanomatériaux, dont peut-être plus d'une centaine introduit dans l'alimentation et ceci à notre insu (à titre d'exemple, le ketchup peut contenir du lycopène pour le colorer et de la silice nanométrique pour l'épaissir !).

L'Union européenne envisage pour 2012-2013 une obligation d'étiquetage pour les cosmétiques contenant des nanoparticules, mais pas d'intégration dans REACH³.

Pour les produits alimentaires, cela viendra plus tard !

² Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

³ Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals (REACH) — est un règlement du Parlement européen et du Conseil de l'Union européenne, adopté le 18 décembre 2006, qui modernise la législation européenne en matière de substances chimiques, et met en place un système intégré unique d'enregistrement, d'évaluation et d'autorisation des substances chimiques

Compte tenu de toutes ces incertitudes sur la réelle toxicité des nanomatériaux, il faut être très vigilant, ne serait ce que dans le respect du principe de précaution.

D'ores et déjà, limiter l'exposition des consommateurs (certaines nanoparticules peuvent pénétrer par la voie digestive au niveau intestinal, dans l'organisme) et des travailleurs (surtout exposés par la voie aérienne). Ceci semble dans un premier temps indispensable.

Il est important de signaler qu'en 2009, l'**Agence européenne de la Sécurité et de la Santé au Travail a estimé que « les nanotechnologies sont en tête des risques chimiques émergents pour les travailleurs en Europe ».**

Cela semble être aussi l'avis du groupe chimique français Arkéma, qui affirme consacrer 50 % de son budget recherche et développement pour l'hygiène et de la sécurité dans le domaine des nanotubes de carbone [13].

Espérons que cela est vraiment une réalité et que cette initiative sera reprise par toute l'industrie de la nanochimie.

En novembre 2009, en France, une Commission nationale du débat public(CNDP) avait été chargée par le gouvernement, d'effectuer une large consultation sur les enjeux, les promesses, et les dangers des nanotechnologies. Sur les 17 débats programmés, une majorité s'est tenue dans un climat très contestataire, suite à ce que des O.N.G, l'ont considéré comme une campagne de promotion des nanotechnologies. Le silence complice des élus politiques sur l'évolution des nanotechnologies, qui vont engager durablement notre société, ne peut que les conforter dans leur contestation [14].

La séance de clôture du 23 février 2010 n'a pu que constater la faillite de cet exercice de démocratie directe, car le dialogue entre scientifiques, industriels, syndicats et associations n'a pas pu s'établir sereinement. Au cœur de la polémique, les aspects éthiques, sociaux, toxicologiques et environnementaux des nanotechnologies [14].

La présence de nanostructures dans des matériaux soit naturellement (cendres de volcans, poussières des déserts, embruns maritimes...) soit produites par l'Homme, n'est pas un phénomène nouveau, mais est jusqu'à présent prise en compte.

Il est indéniable que dans des domaines comme les nanomédicaments, les avancées thérapeutiques vont être certainement pleines d'espoir. Ainsi une première génération de nanomédicaments anticancéreux va être prochainement commercialisée [15].

Par contre, il y a des domaines où l'on peut sérieusement s'interroger sur l'utilité d'intégrer des nanostructures, dans les aliments (pourquoi ajouter du lycopène dans du ketchup, sinon pour augmenter la rentabilité !), dans les produits ménagers (nanolessives) et agro-alimentaires (nanopesticides, nanoadditifs...).

Il est essentiel qu'une grande transparence, ainsi qu'une vigilance accrue, doivent prévaloir dès que de nouvelles nanotechnologies sont proposées.

Par exemple, que fera-t-on si les terroristes utilisent des nanobiotechnologies pour créer des aérosols létaux... La folie du Sarin (arme chimique phosphorée) dans le métro de Tokyo risque d'être beaucoup plus tragique [16].

Devant de tels risques, plusieurs O.N.G demandent un moratoire en particulier sur l'utilisation des nanotechnologies dans l'alimentation, l'agro-alimentaire et la recherche militaire [17].

En France, après le fiasco de la prévention liée à l'amiante, il serait inconcevable de continuer à développer des nanotechnologies sans avoir des réelles garanties sur leurs éventuels risques sur la Santé comme pour l'Environnement.

Par simple sagesse, bien entendu tout le monde devrait en être convaincu, mais actuellement cela ne semble pas être le cas !

Document préparé pour une intervention au Symposium « Science-Frontières »

Le Faro, Marseille - Février 2007

Et réactualisé pour une intervention aux classes Préparatoires des Grandes Ecoles du Lycée Jules Garnier de Nouméa – Octobre 2007

Actualisation en mars 2010. <http://atctoxicologie.free.fr>

Bibliographie

- 1^A** AFSSET. 2006.
Les nanomatériaux. Effets sur la Santé de l'Homme et sur l'Environnement.
- 1^B** AFSSET. 2008.
Les nanomatériaux en Sécurité au Travail
- 2** Hervé Bazin B. 2007.
Les Nanoparticules - Un Enjeu Majeur Pour la Santé au Travail ? EDP sciences, Paris.
- 3** Lombard A. 2010.
Les Nanomatériaux au Laboratoire. Annexe VI dans l'Ouvrage de Picot A et Ducret J. Sécurité et Prévention dans les Laboratoires de Chimie et de Biologie. Tech- Doc Lavoisier, Paris, parution en 2010.
- 4** Rebufat F. 2008.
Les nanos vertes, entre promesses et risques. Research, 56, p 22-24, juin 2008
- 5** Long T.C, Saleh N, Tillon R,D, Lowry G, Verosini. 2006
Titanium Dioxide (P25) Produces Reactive Oxygen Species in Immortalized Brain Microglia (BV2): Implications for Nanoparticle Neurotoxicity. Environ sci.and Tech. June 7
- 6** Grosman M, Picot A, 2009.
Facteurs environnementaux impliqués dans la maladie d'Alzheimer. Le Mercure dentaire, probable déterminant majeur. Médecine et longévité. 1, p 12-21.
- 7** Oberdorster G et coll. 2005.
Nanotechnology : an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particules. Environ Health Persp, 113, 823-839
- 8** Mahe B, Vogt A, Liard C, Duffy D, Abadie V, Bonduelle O, Boissonnas A, Sterry W, Verrier B, Blume-Peytave U, Combadiere B. 2009.
Nanoparticle-Based Targeting of Vaccine Compounds to Skin Antigen-Presenting Cells By Hair Follicles and their Transport in Mice.J. Invest Dermat.129, 1156-1164.
- 9** Shvedova A, Kisin E, Mercer R, Murray A, Johnson V, Potapovich A et coll. 2005.
Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice. Am Jour. Physiol Lung Cell and Molec Physiol. 289, 698-708
- 10** Borm P.J.A, Schims RPF, Albrecht C. 2009
Inhaled particles and lung cancer, part B: Paradigms and risk assessment. Inter. Jour of Cancer, 110, (1), 3-14
- 11** Oberdorster E . 2004.
Manufactured Nanomaterials (Fullerenes, C₆₀) Induce Oxidative Stress in the Brain of Juvenile Largemouth Bass. Environ Health Perspect 112, (10), July 2004
- 12** Alvarez P.J.J, Li Q, Mahendra S, Lyon D.Y, Brunet L, Liga MV. 2008.
Antimicrobial nanomaterials for water disinfection and microbial control: Potential applications and implications Water Research, 42, (18), 4591-4602.
- 13** LeHir P. 2009.
Voyage au Coeur des nanotubes. Le Monde du 28 novembre 2009, p9.
- 14** LeHir P. 2010.
Nanotechnologies : les raisons d'un fiasco. Le Monde du 25 février 2010, p2.
- 15** Couvreur P. 2010.
Les nanomédicaments : une approche intelligente pour le traitement des maladies sévères. Article dans La Chimie et La Santé au service de l'Homme p105-124. EDP sciences. Les Ullis.
- 16** Mattei C. 2009.
Des Outils au service de la Biologie et de la Médecine, mais avec quels risques ? Biofutur, 301, p57-61. Juillet Aout 2009.
- 17** Joachim C, Plevvert L. 2008.
Nanosciences. La Révolution invisible. Ed du Seuil, Paris.