

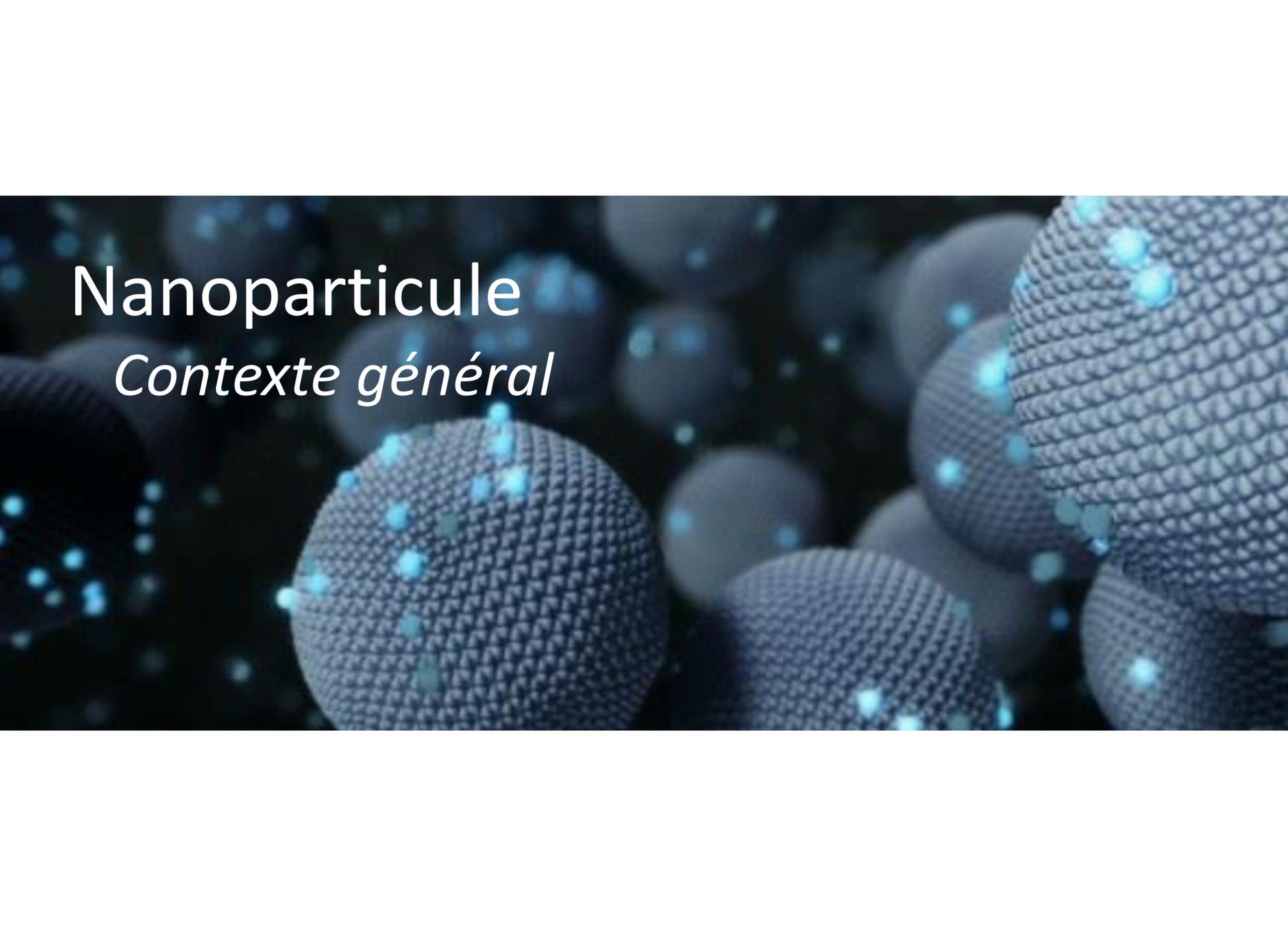
Nanoparticules et cerveau État des lieux



Nancy
13 octobre 2016

Journées **P**romotion
Procédés **P**roduits



The background of the slide features a dark, almost black, space filled with numerous spherical nanoparticles. These particles are rendered in a light blue or greyish-blue color. Some particles are in sharp focus, revealing a highly textured, crystalline surface composed of small, repeating geometric units. Other particles are blurred, creating a sense of depth and a vast field of particles. The overall aesthetic is scientific and futuristic.

Nanoparticule

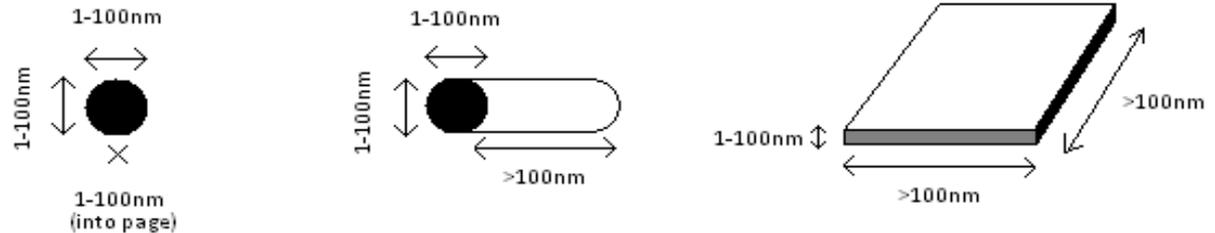
Contexte général

Définitions



COMMISSION EUROPÉENNE, OCTOBRE 2012 : Recommandations

« 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** ».

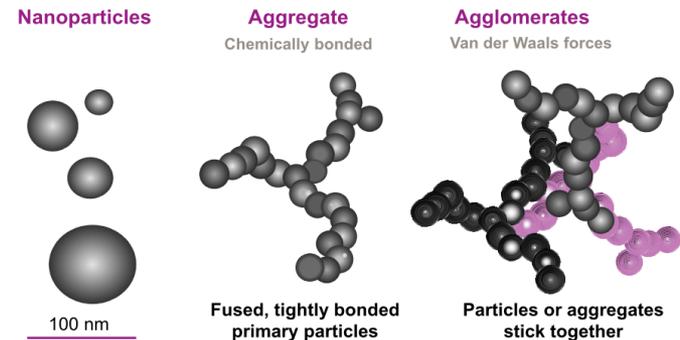


ISO/TS 229 : acronyme "**NOAA**"

designe l'ensemble des nano-objets et de leurs agrégats et agglomérats

Agrégats : particule constituée de particules primaires soudées ou fusionnées

Agglomérats : amas friable de particules ou d'agrégats dont la surface externe globale correspond à la somme des surfaces de ses constituants individuels



Half life time of isolated 20 nm particles above 1 mg/m³ < 3,8 s; Preining, J. Aerosol Sci. 29, 481-495 (1998)

2 grandes classes de produits

NANOMATERIAU

Définition ISO
(TS 80004-1 / 2013)



ISO/TS 27687:2008

Nano-objets: matériaux dont 1, 2 ou 3 dimensions externes se situent à l'échelle nanométrique (1-100 nm)



**NANO-OBJET/
SUBSTANCE À L'ÉTAT
NANOPARTICULAIRE**

NANOPARTICULE
(3D entre 1 et 100nm)

NANOTUBE/NANOFIL
(2D entre 1 et 100 nm)

NANOPLAQUETTE
(1D entre 1 et 100 nm)

Matériaux qui possèdent une structure interne ou de surface à l'échelle nanométrique (1-100 nm)

**MATERIAU
NANOSTRUCTURE**



EN SURFACE
(matériaux nanotexturés, ...)



EN VOLUME
(matériaux nanoporeux, ...)

Les sources de NP

Sources

Origines naturelles

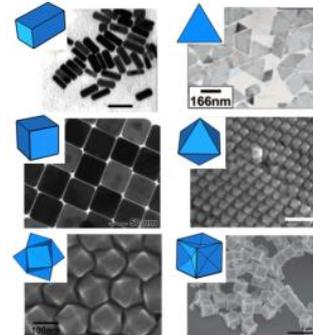
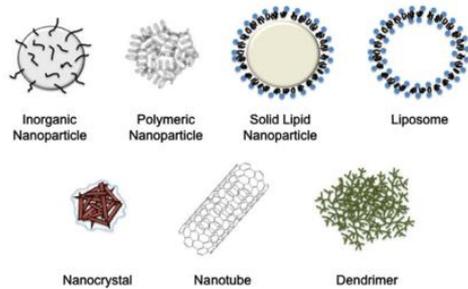


Activités humaines

NP non intentionnelles



NP produites intentionnellement



Principales caractéristiques

Incidental Nanoparticles
more variable

different sizes & shapes



composed of different elements

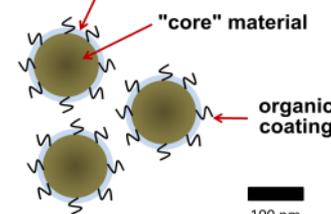
100 nm

Engineered Nanoparticles
more well-defined

"shell" material

"core" material

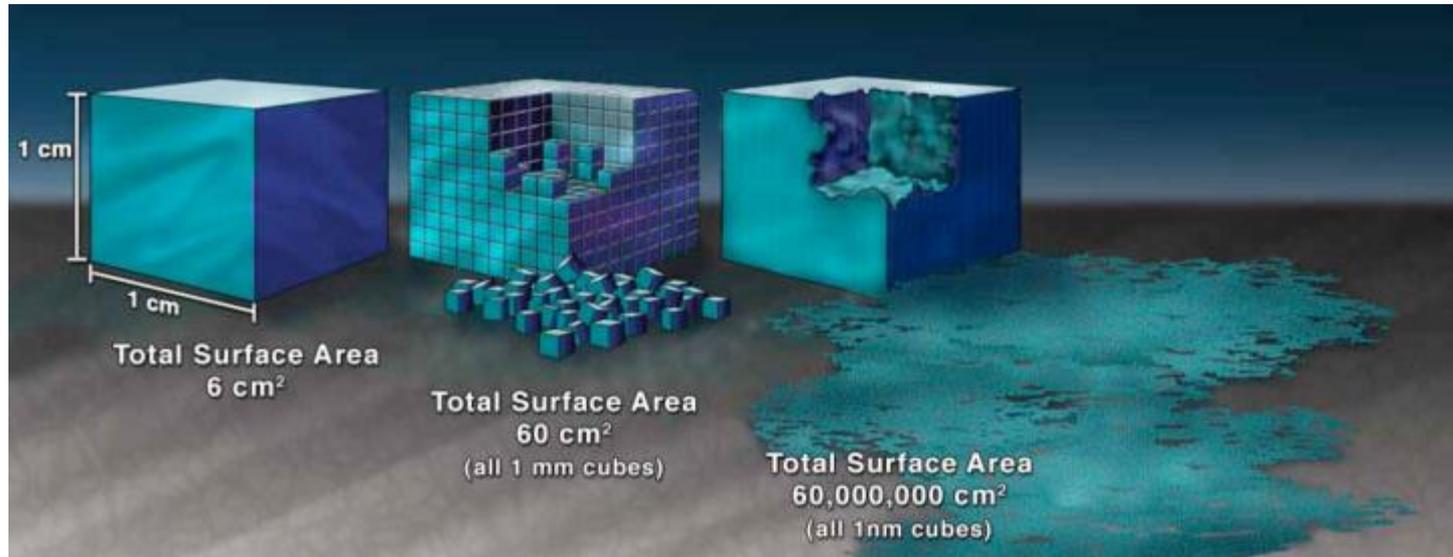
organic coating



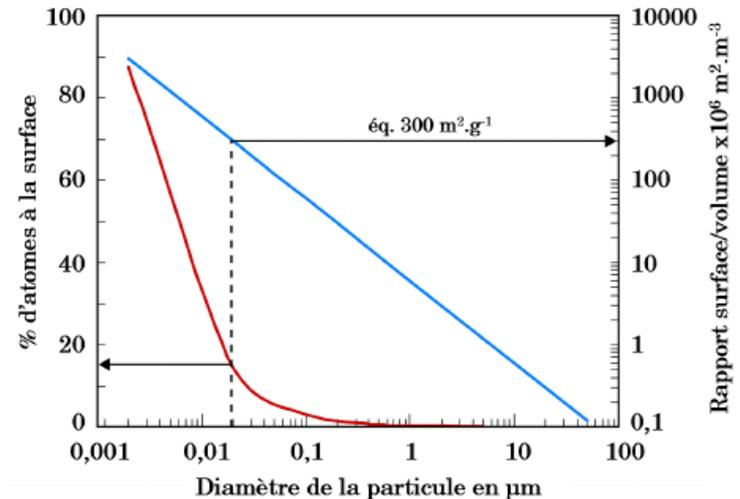


Les nanomatériaux
issus des nanotechnologies
Généralités

Caractéristique : une aire surfacique augmentée



→ l'augmentation importante de la proportion d'atomes en surface provoque une augmentation de l'activité surfacique



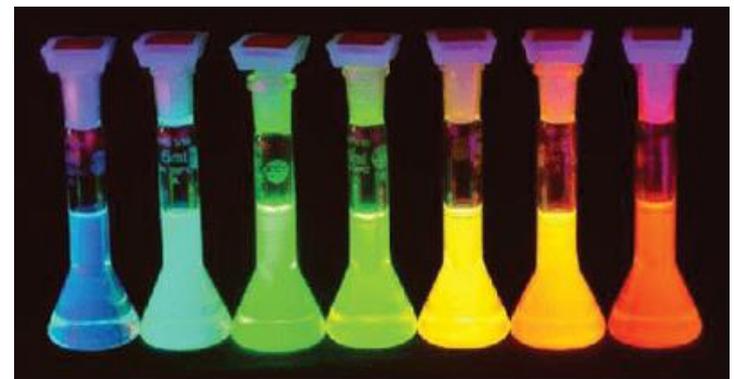
Des propriétés nouvelles

Propriétés	Exemples
Catalytique	Efficacité catalytique élevée due au rapport surface/volume élevé
Electrique	Augmentation de la conductivité électrique des céramiques et des nanocomposites magnétiques Augmentation de la résistance électrique des métaux
Magnétique	Augmentation de la coersivité magnétique, comportement superparamagnétique
Mécanique	Augmentation de la dureté et de la solidité des métaux et des alliages, de la ductilité et de la superélasticité des céramiques
Optique	Changement spectral de l'absorption optique et des propriétés fluorescentes, augmentation de l'efficacité quantique des cristaux semi-conducteurs
Stérique	Augmentation de la sélectivité Sphères creuses pour un transport spécifique de médicaments et une distribution contrôlée
Biologique	Augmentation de la perméabilité vis-à-vis des barrières biologiques (membrane, barrière épithéliale,...), augmentation de la biocompatibilité



Le carbone dans une mine de crayon se casse facilement, sous forme de nanotube, il est 6 x plus résistant que l'acier

Le séléniure de cadmium (CdSe) est fluorescent: la couleur réémise sous UV varie en fonction de la taille (ici de 2 à 5 nm)



Essor mondial

Les nanomatériaux manufacturés offrent des potentialités nouvelles susceptibles de **lever des verrous technologiques**



dans le secteur de la santé
de l'énergie
de l'environnement
du transport
de la communication

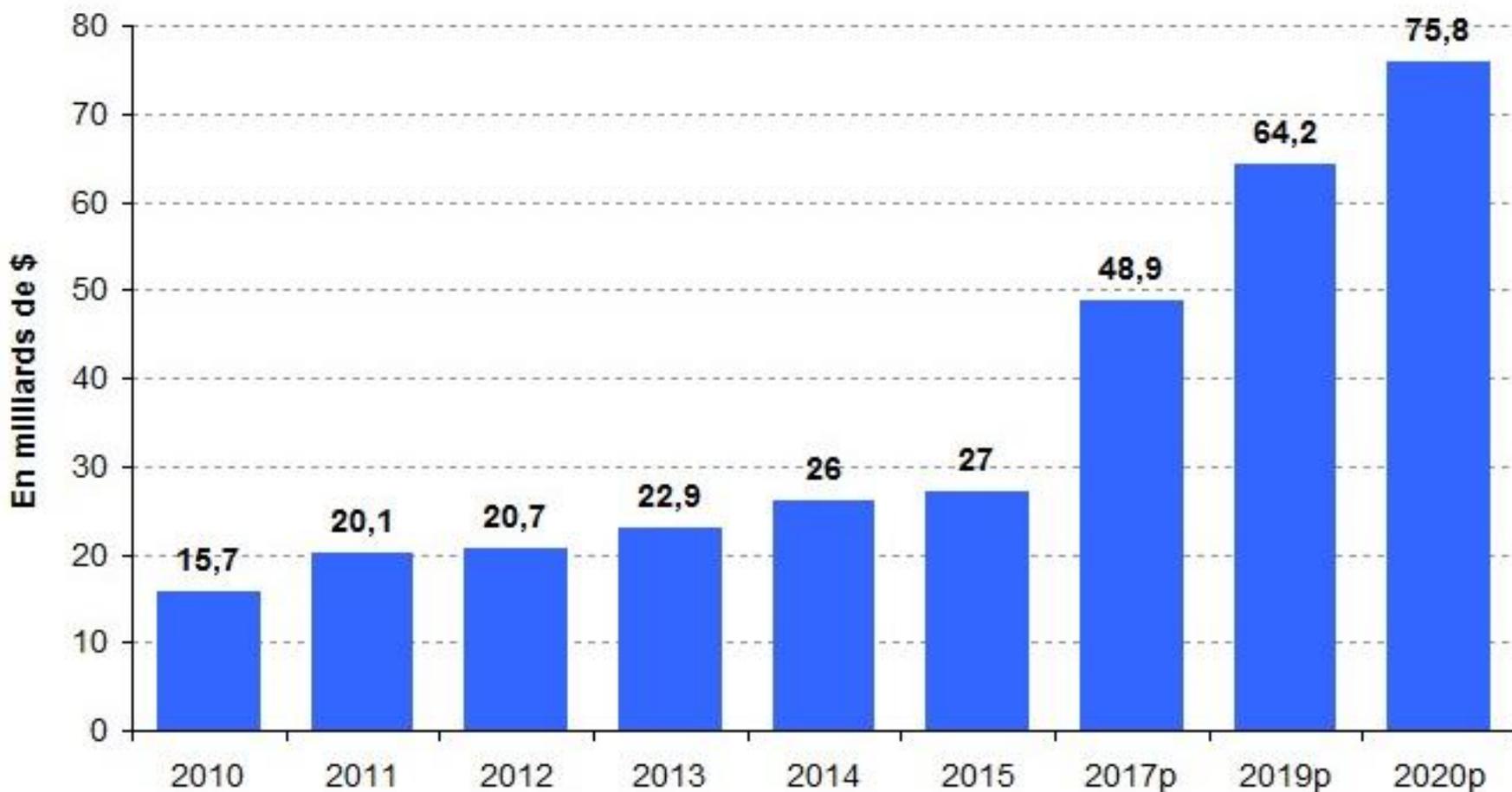


...



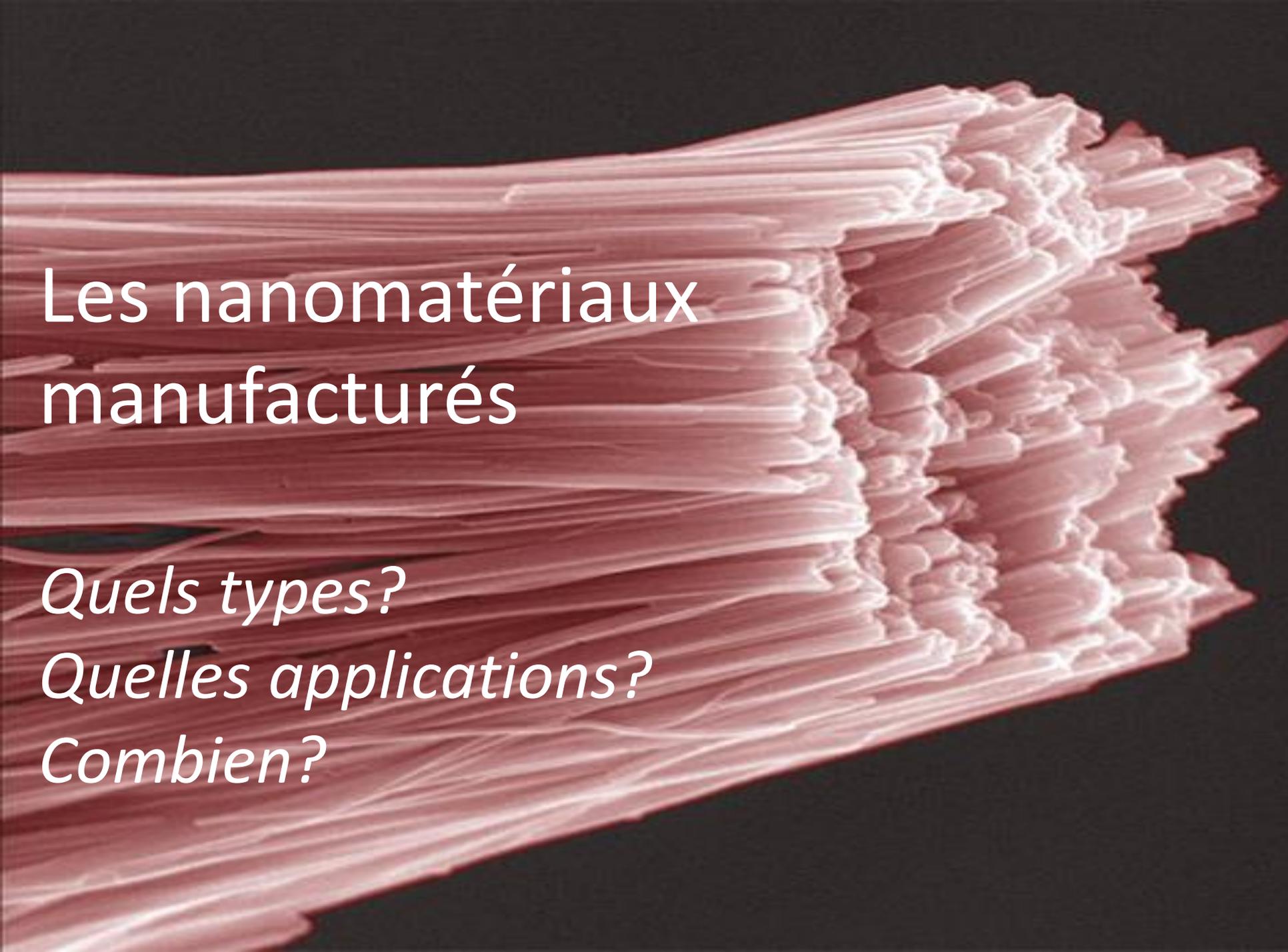
De façon notable, en quasi une décennie les nanomatériaux manufacturés sont passés de la recherche à la commercialisation dans des secteurs très diversifiés.

Marché mondial des nanotechnologies 2010-2020



p = projections

Sources : BCC Research, 2010, 2012, 2014 et 2015; Research and Markets, 2015.

A scanning electron micrograph (SEM) showing a dense bundle of carbon nanotubes. The nanotubes are oriented horizontally and appear as a thick, textured layer with a rough, layered surface. The color is a reddish-brown, typical of SEM images with a false color overlay. The background is dark.

Les nanomatériaux manufacturés

Quels types?

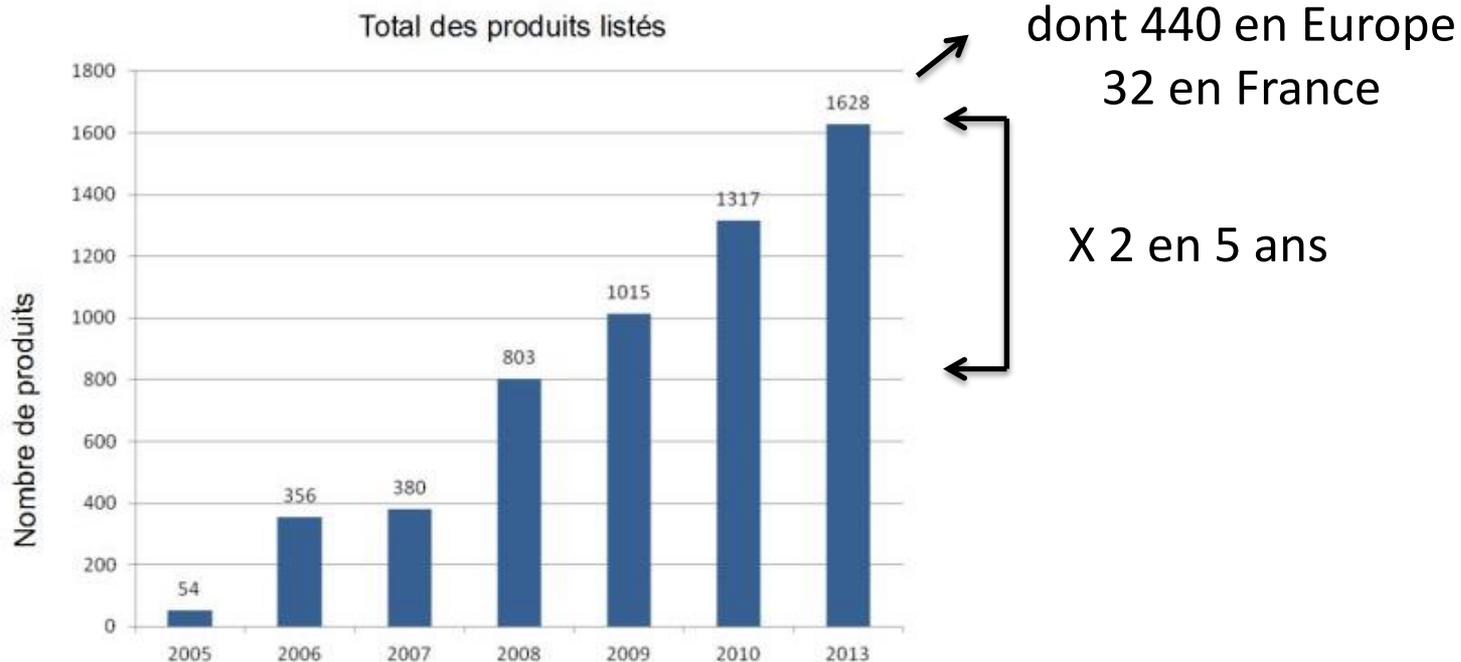
Quelles applications?

Combien?

Nombre de produits recensés *marché mondial*

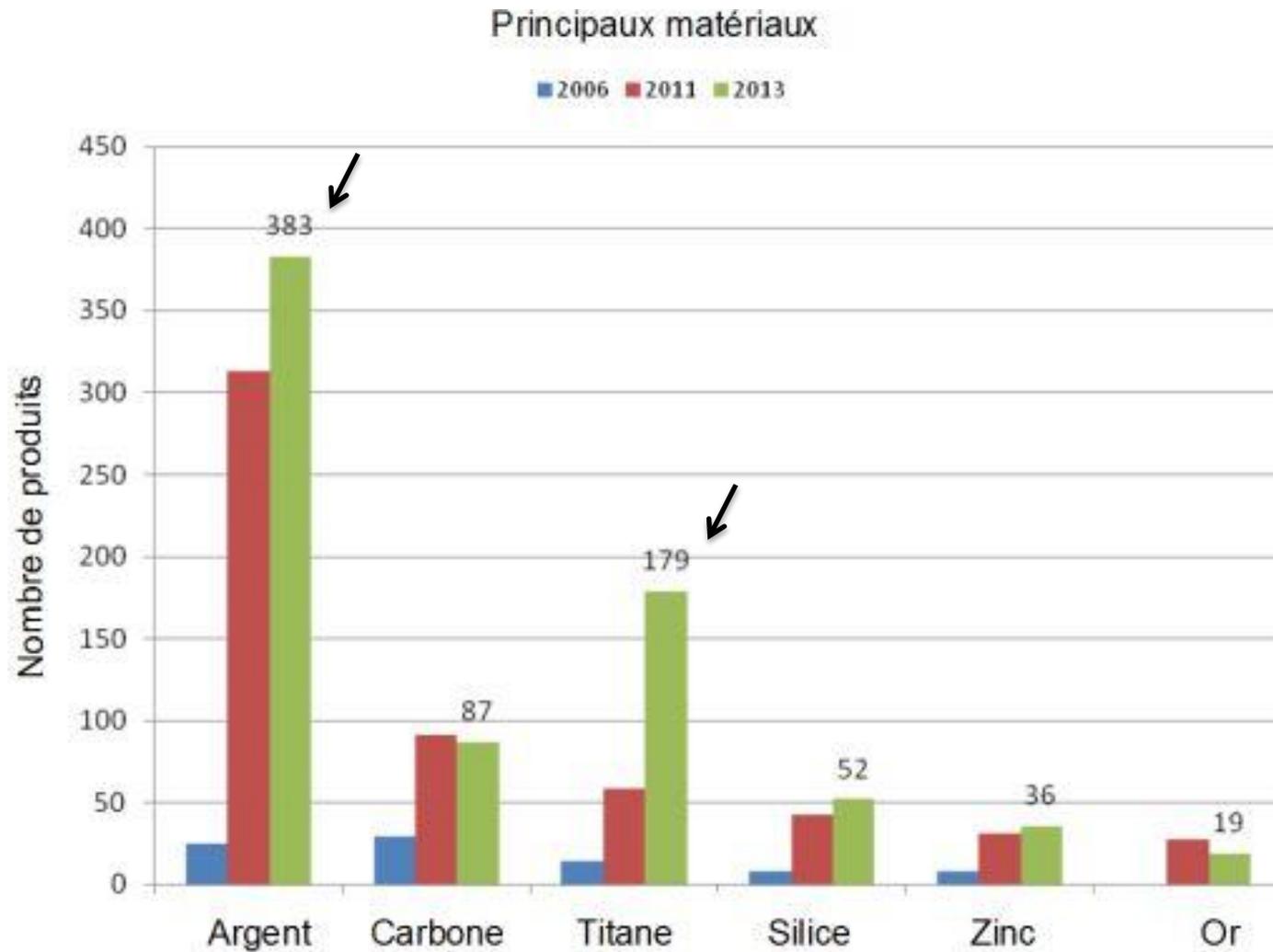
Pas de Registre de recensement officiel

produits de consommation comportant des nanomatériaux



[Consumer Products Inventory](http://www.nanotechproject.org/cpi), <http://www.nanotechproject.org/cpi>, PEN

Principaux nanomatériaux



Consumer Products Inventory, <http://www.nanotechproject.org/cpi>, PEN

Les nanomatériaux déjà présents dans tous les domaines



Consumer Products Inventory, <http://www.nanotechproject.org/cpi>, PEN

Marché français des nanomatériaux : le registre R-Nano

Déclaration annuelle obligatoire des **nanomatériaux** en France

Depuis le 1er janvier 2013, site Internet dédié et sécurisé « R-Nano » : <http://www.r-nano.fr/>



R-Nano.fr

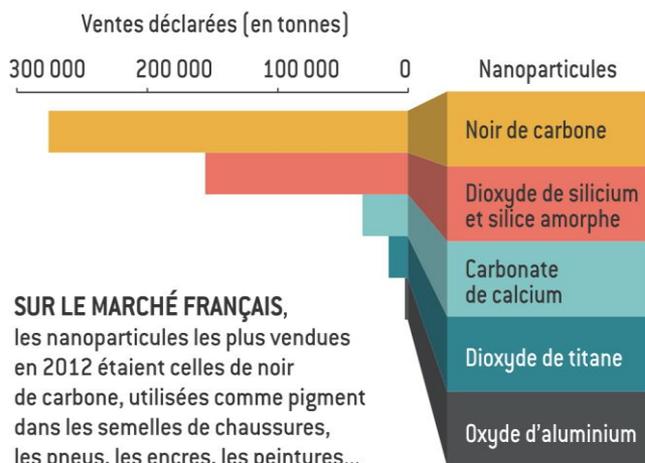
Déclaration des substances à l'état nanoparticulaire

français | English



Décret n° 2012-232 du 17 février 2012, relatif à la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire
Données consultables sur le site du ministère de l'Ecologie, du Développement durable et de l'énergie.

1er rapport de synthèse annuel public (2013)



2^{ème} et 3^{ème} rapport de synthèse annuel public (2014 et 2015)

Nom générique	Intervalles quantités
carbon black	> 100 000 t
silicon dioxide	> 100 000 t
calcium carbonate	10 000 t à 100 000 t
titanium dioxide	10 000 t à 100 000 t



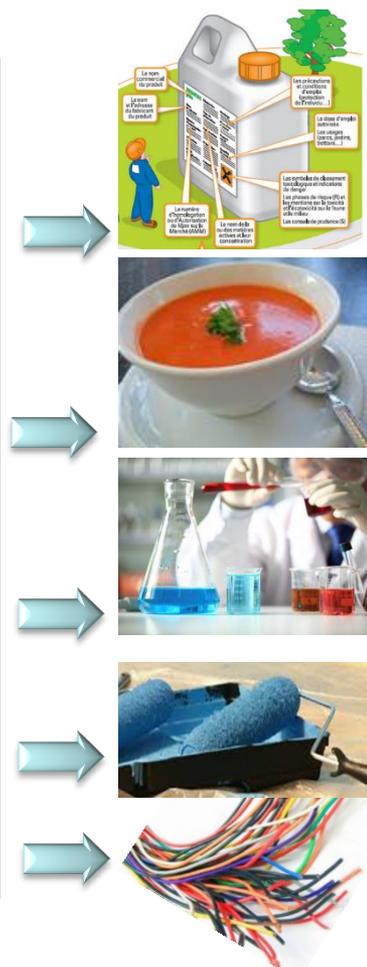
ne permet pas d'identifier précisément les produits commercialisés contenant les nanomatériaux déclarés.

Principales catégories de secteurs

(rapport février 2016)

Tableau 15 : répartition des catégories de secteurs d'utilisation par rapport au nombre total de catégories de secteurs d'utilisation déclarées en 2015

Code usage	Libellé usage	Occurrence	Pourcentage
su1	Agriculture, sylviculture, pêche	10637	70,91
su10	Formulation [mélange] de préparations et/ou reconditionnement (sauf alliages)	2105	14,03
su0	Autres	787	5,25
su4	Fabrication de produits alimentaires	297	1,98
su17	Fabrication générale, p. ex. machines, équipements, véhicules, autres matériels de transport	215	1,43
su24	Recherche scientifique et développement	199	1,33
su11	Fabrication de produits en caoutchouc	131	0,87
su9	Fabrication de substances chimiques fines	128	0,85
su19	Bâtiment et travaux de construction	122	0,81
su12	Fabrication de produits en matières plastiques, y compris formulation et conversion	120	0,80



Quels types d'expositions

Exposition directe

- ▶ Lors de la manipulation des NOAA pendant la production/transformation/utilisation professionnelle

- Exposition professionnelle

Essentiellement par la voie d'inhalation et par la voie du nerf olfactif

- Mais aussi par contamination cutanée avec ou sans le passage transcutané



- ▶ Lors de la consommation des produits contenant des NOAA

- Exposition générale

- Essentiellement par la voie digestive (ingestion) et cutanée



Exposition environnementale indirecte

- (respiratoire, digestive et cutanée)



Nanomatériaux et risques associés



Nouvelles propriétés des NM

Risques nouveaux ou accrus ?

Technologiques



risque d'explosion de poussières

Environnementaux



contamination des sols, faune, flore

Toxicologiques



génomotoxique, tumorigène...

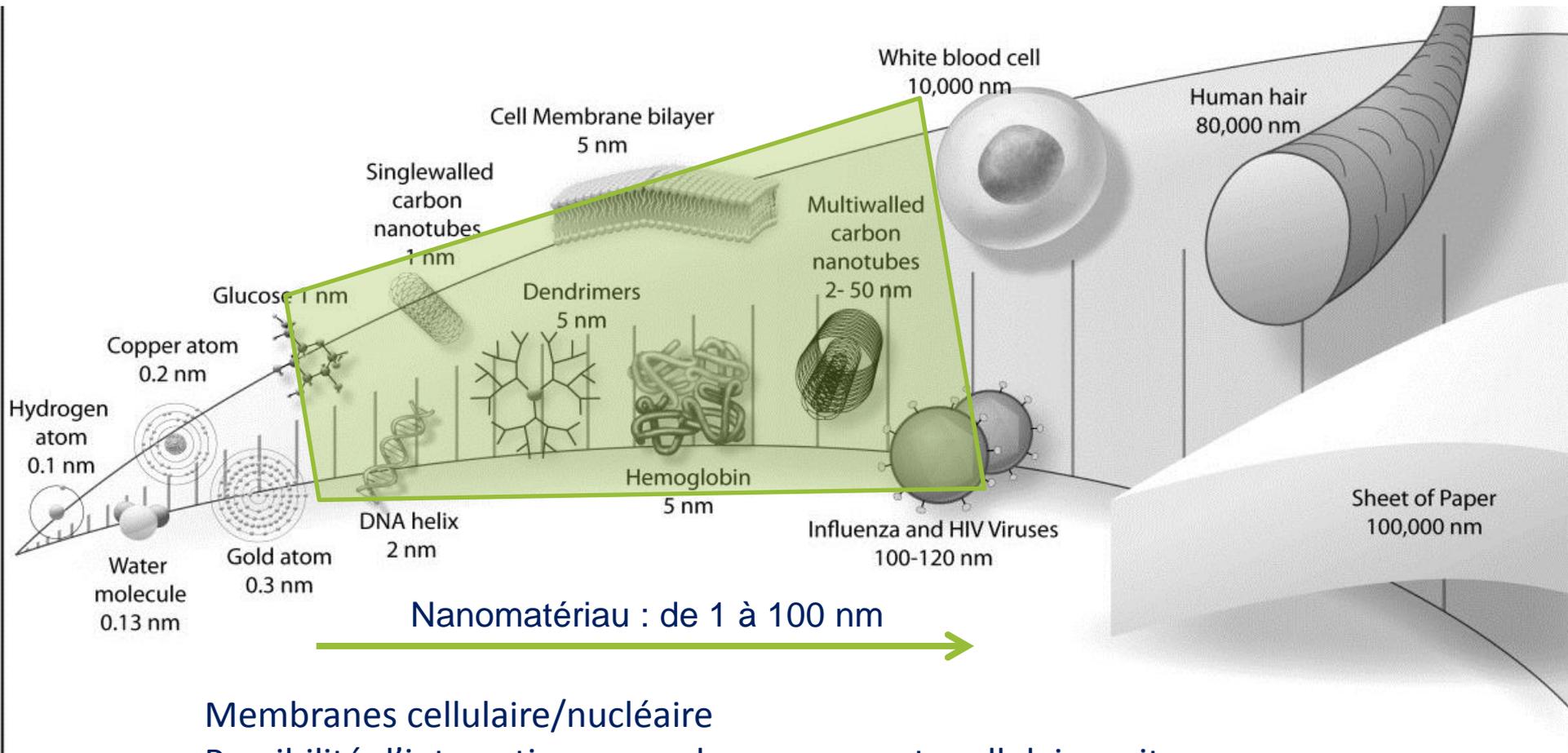
nanomatériau : chimiquement identique
physiquement différent



comportement biologique potentiellement différent

Danger : les critères d'inquiétudes

Taille compatible avec le franchissement des barrières physiologiques



Membranes cellulaire/nucléaire

Possibilité d'interactions avec des composants cellulaires vitaux

Haute réactivité biologique aire surfacique très importante

Pourquoi s'intéresser à l'impact potentiel des nanomatériaux manufacturés sur le cerveau?

UN ORGANE À PART

DES MALADIES INCURABLES EN CONSTANTE PROGRESSION

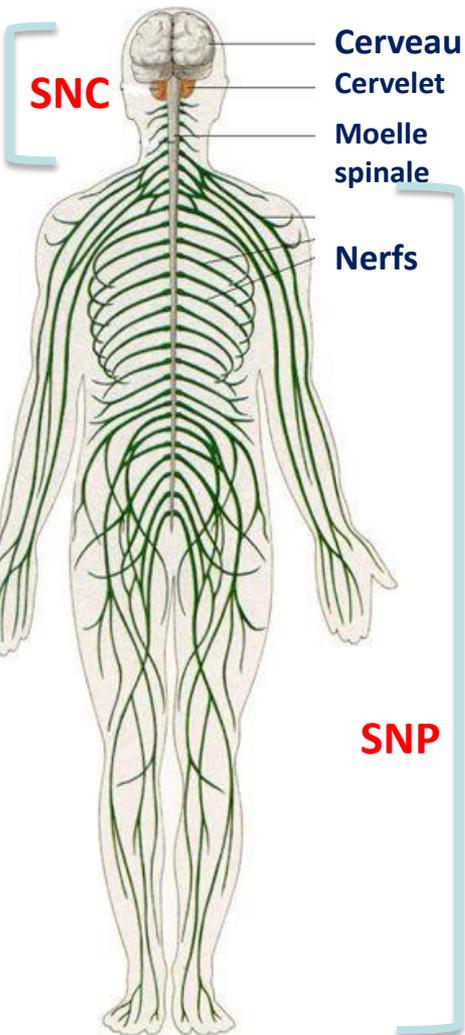
LE DÉVELOPPEMENT D'UNE NANOMÉDECINE EN PLEIN ESSOR

Une exposition croissante

Des voies d'exposition compatibles avec une atteinte cérébrale

En conditions réelles, des arguments en faveur d'un risque d'impact néfaste sur le fonctionnement cérébral

Le cerveau : un organe vulnérable très protégé



Haute vulnérabilité

Lésions mécaniques, infections, hypoxie, inflammation

Très sensible au stress oxydant



Très faible capacité régénérative

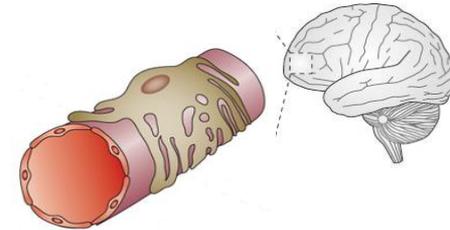


Protection contre les agents xénobiotiques

Barrière physiologique interne complexe :

4 zones de barrières sang/LCR/cerveau

Barrière Hémato Encéphalique



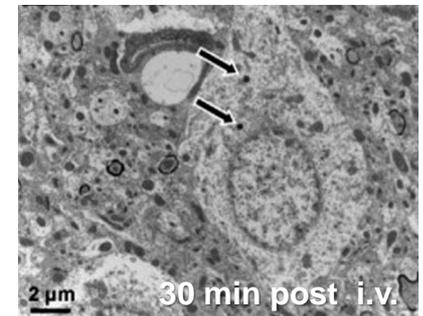
Pourtant translocation neuronale des NM possibles

Preuves expérimentales

passage des NM dans le cerveau

accompagnée d'altérations fonctionnelles

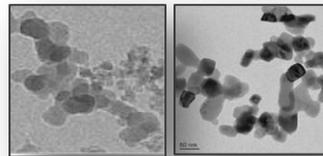
Neurone



(Zensi et al. J. Control Release 2009)

Sources d'exposition croissantes

Il manque des études pour appréhender de façon plus complète l'impact des NMM sur le cerveau

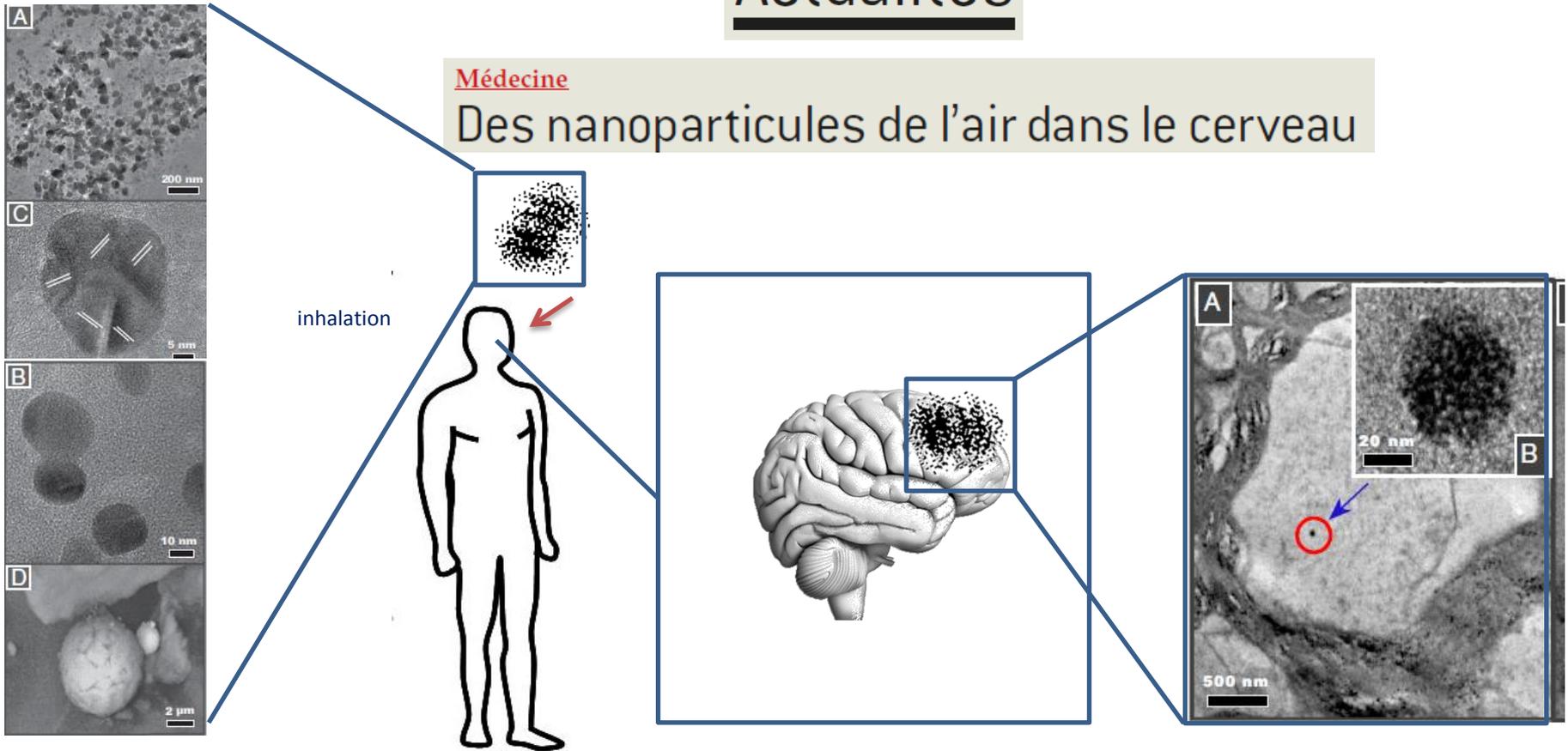


Priorité compte tenu de la vulnérabilité du cerveau
et compte tenu de l'exposition de plus en plus **multiple** et **chronique**

Actualités

Médecine

Des nanoparticules de l'air dans le cerveau



Magnetite pollution nanoparticles in the human brain

Barbara A. Maher^{a,1}, Imad A. M. Ahmed^b, Vassil Karloukovski^a, Donald A. MacLaren^c, Penelope G. Foulds^d, David Allsop^d, David M. A. Mann^e, Ricardo Torres-Jardón^f, and Lilian Calderon-Garciduenas^{g,h}

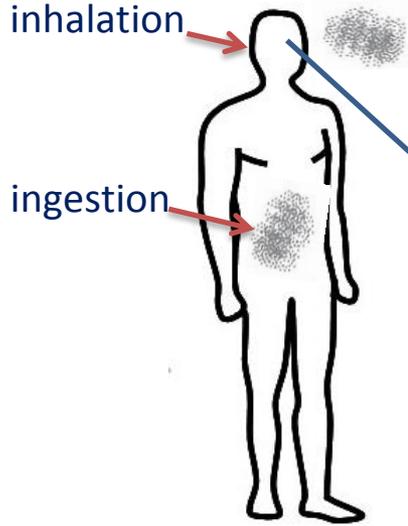
^aCentre for Environmental Magnetism and Palaeomagnetism, Lancaster Environment Centre, University of Lancaster, Lancaster LA1 4YQ, United Kingdom;

^bDepartment of Earth Sciences, University of Oxford, Oxford OX1 3AN, United Kingdom; ^cScottish Universities Physics Alliance, School of Physics and Astronomy, University of Glasgow, Glasgow G12 8QQ, United Kingdom; ^dDivision of Biomedical and Life Sciences, Faculty of Health and Medicine, University of Lancaster, Lancaster LA1 4YQ, United Kingdom; ^eDivision of Neuroscience & Experimental Psychology, School of Biological Sciences, University of Manchester, Manchester M6 8HD, United Kingdom; ^fCentro de Ciencias de la Atmósfera, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City 04310, Mexico; ^gNeurotoxicology Laboratory, The University of Montana, Missoula, MT 59812; and ^hUniversidad del Valle de México, Mexico City, 04850, Mexico

Edited by Yinon Rudich, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel, and accepted by Editorial Board Member A. R. Ravishankara July 25, 2016 (received for review April 13, 2016)

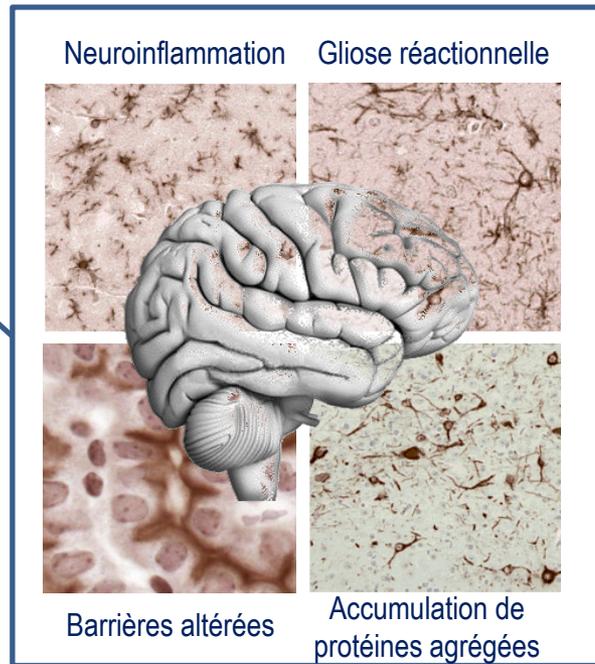
Impacts des NPs sur le cerveau

EXPOSITION CHRONIQUE MULTIPLE



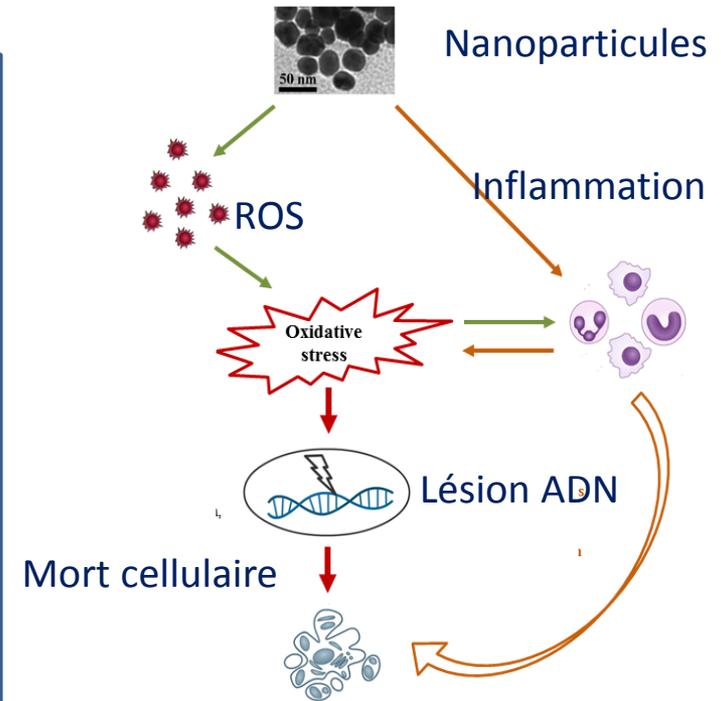
NP - cerveau
voies d'entrée principales

IMPACTS SUR LE CERVEAU



Bencsik ARET rev. 2015

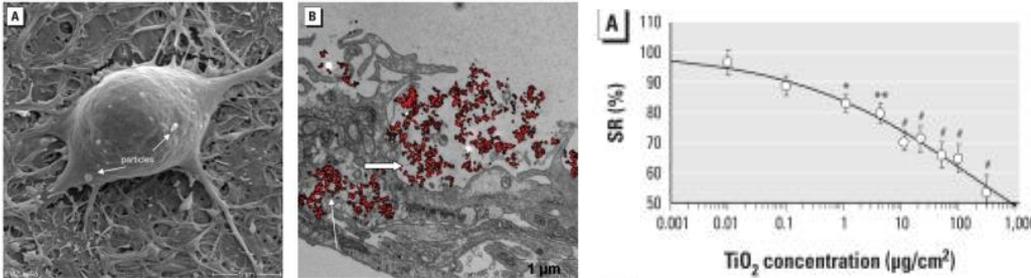
NEUROTOXICITE



Adapted from Khanna et al Nanomaterials 2015

Autres impacts des NPs sur le cerveau

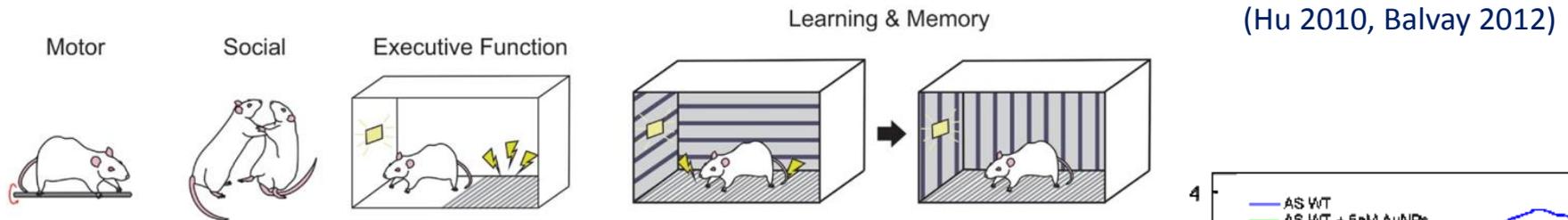
- ✓ **Altération de l'activité électrique** hippocampe isolé (Liu et al. 2012, Xu et al. 2009, Zhao et al. 2009)
Neurones du cortex frontal de souris (en culture)(Granowski et al. 2010)



TiO_2 NPs ($10 \mu g/cm^2$) forte inhibition de l'activité électrique globale

- ✓ **Altération de l'expression de neurotransmetteurs** (Hussain 2006, Wang 2009, Hu 2010)

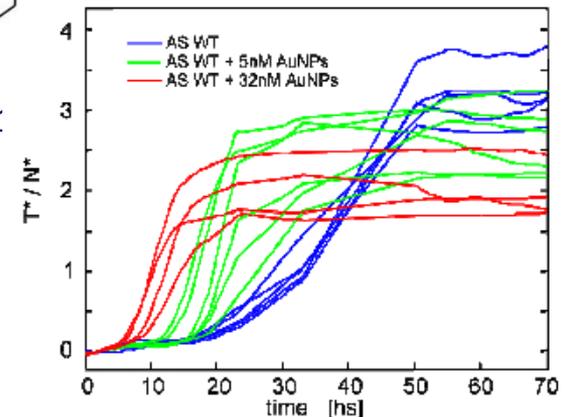
- ✓ **Réponses cognitives, comportementales, locomotrices, mnésiques anormales**



(Hu 2010, Balvay 2012)

- ✓ **Acceleration de l'agregation de protéine** (Linse 2007, Stefani 2007)

NPs d'or de 10 nm peuvent accélérer jusqu'à 3 fois la vitesse d'agregation de la protéine neuronale α -synucleine même à une concentration aussi faible que 20 nM



Bilan : Interactions NM - cerveau une priorité à étudier

- Une exposition croissante aux NM
 - + Une vulnérabilité particulière du cerveau
 - + Des voies d'exposition compatibles avec une atteinte cérébrale (au moins sur le long terme)
 - + Une translocation neuronale démontrée expérimentalement et pour la première fois démontrée chez l'homme aussi
-
- = Nécessité d'études *in vivo* mimant des conditions réalistes, en chronique sur le long terme
Ex le projet **Release Nanotox**

Objectif: développer une approche réaliste pour apporter des connaissances nouvelles

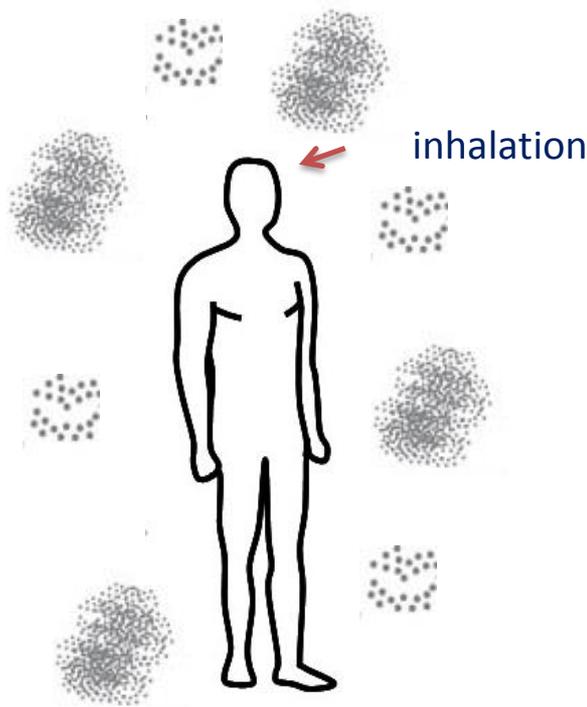
- impact d'une exposition **chronique** sur les **fonctions cérébrales**
- concernant l'**impact potentiel sur la santé des nano-objets dans un usage courant**
- **transposables** au domaine de la **santé au travail**

Quasi absence de données épidémiologiques
néanmoins il existe des arguments expérimentaux
en faveur d'un risque d'impact néfaste sur le fonctionnement cérébral

-
- = Nécessité de traiter cette question en surveillance humaine : en France le registre **EpiNano**

Le contexte d'étude du projet Release Nanotox

Exemple de l'abrasion d'une peinture nano-additivée



Activité de ponçage d'une peinture innovante à base de matériaux nanocomposites



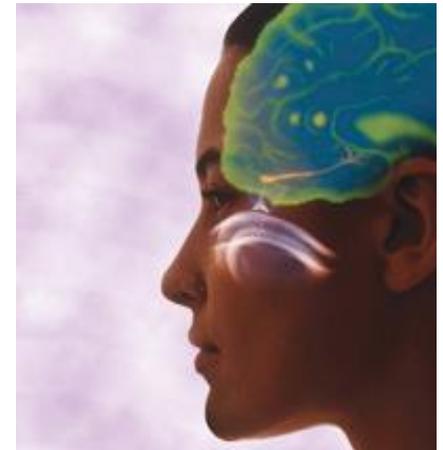
Dégradations induites par les mécanismes de l'abrasion



Libération de nano-objets dans l'environnement



Effets sur la santé inconnus



Les nano-objets inhalés pourraient être transférés directement au cerveau par la voie nasale



Mesures de prévention

☒ Sécuriser les postes de travail, les modes opératoires, limiter les quantités, durées et fréquences

☒ Protections individuelles adaptées en fonction du type d'exposition des manipulateurs : inhalation, ingestion ou contact cutané...

☒ Combinaison, masque FFP3, double paires de gants étanches et jetables

☒ Environnement (isoler, identifier les lieux d'opérations par une signalisation)

Pas de signalisation réglementaire
l'INRS a proposé un pictogramme

☒ Nettoyage régulier et adaptés.

☒ Poubelles fermées double emballage hermétique, étiquetage

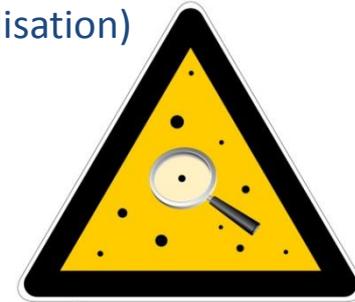
☒ Former et informer le personnel – Habilitation

Nano Cert préventeur 3 jours

Nano Cert opérateur 1 jour

Dispensé par INERIS (Lyon, Paris) , CEA (Grenoble) + autre formation nano sans certification.

☒ Vérifier et mesurer l'efficacité des moyens mis en œuvre



Remerciements

Projet "RELEASE_NANOTOX" PROJECT financé par l'ANSES

