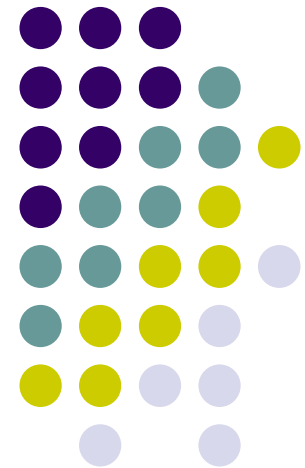


# Effets sur la santé des nanoparticules

---

Dr Pascal Andujar  
Unité de Pathologie Professionnelle  
CHI Créteil  
Faculté de Médecine Créteil Paris 12  
Equipe 4 INSERM U955



# Particules ultrafines et santé



- **Sources bibliographiques : rapports 2006**
  - **Comité Prévention Précaution (MEDD)**
  - **AFSSET**
  - **IRSST**
  - **OCDE**

COMITÉ DE LA PRÉVENTION  
ET DE LA PRÉCAUTION



# NANOTECHNOLOGIES NANOPARTICULES

QUELS DANGERS, QUELS RISQUES ?

Paris, mai 2006

MINISTÈRE DE L'ÉCOLOGIE ET DU DÉVELOPPEMENT DURABLE

# Les nanomatériaux

## Effets sur la santé de l'homme et sur l'environnement

- **Avis de l'Afsset**
- **Rapport du groupe d'experts**



agence française de **sécurité sanitaire**  
de l'environnement et du travail



Juillet 2006



**Les effets à la santé  
reliés aux nanoparticules**



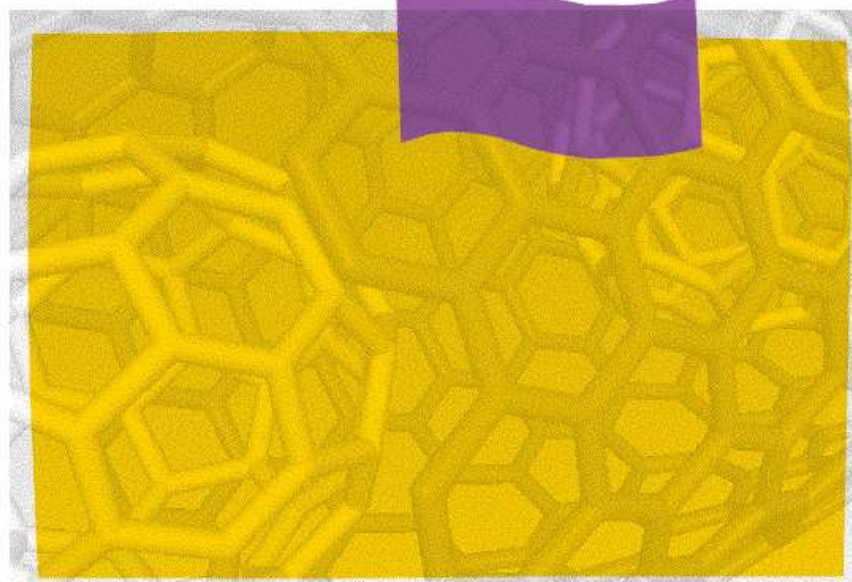
**ÉTUDES ET  
RECHERCHES**

Claude Ostiguy  
Gilles Lapointe  
Mylène Trottier  
Luc Ménard

Yves Cloutier  
Michel Boutin  
Monty Antoun  
Christian Normand

R-451

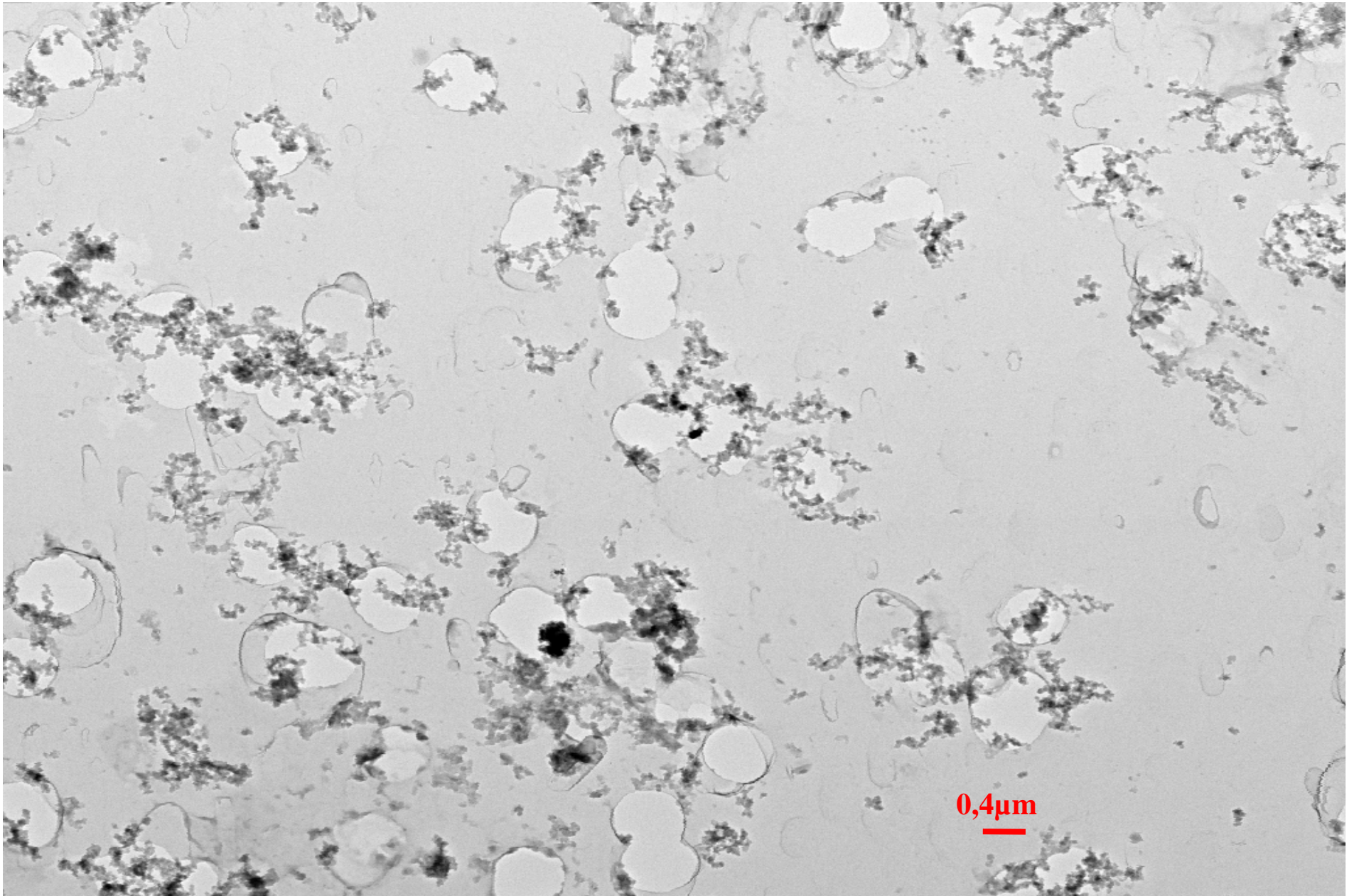
RAPPORT



# Définitions et terminologie



- **Nanoparticules = Ensemble des particules solides de diamètre inférieur à 100 nm (US National Nanotechnology Initiative)**
  - **Particules ultrafines (PUF) = PM 0,1 (particules de la pollution atmosphérique)**
  - **Nanomatériaux = nanoparticules manufacturées**



air

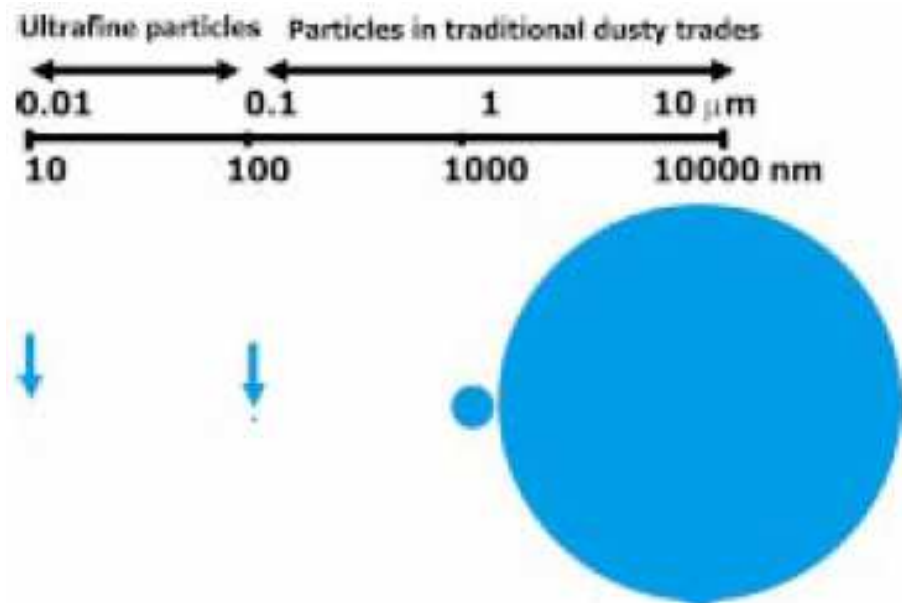
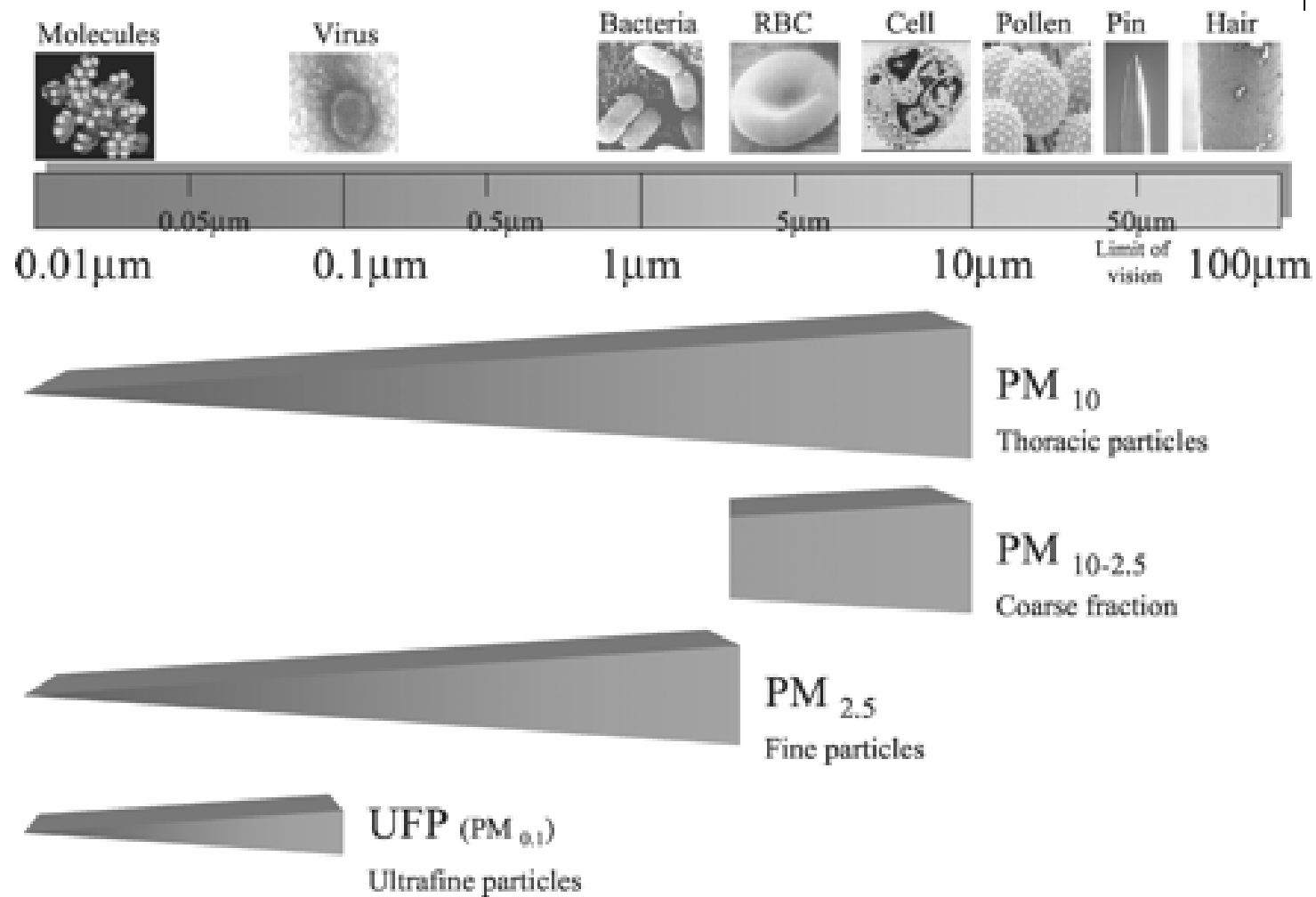
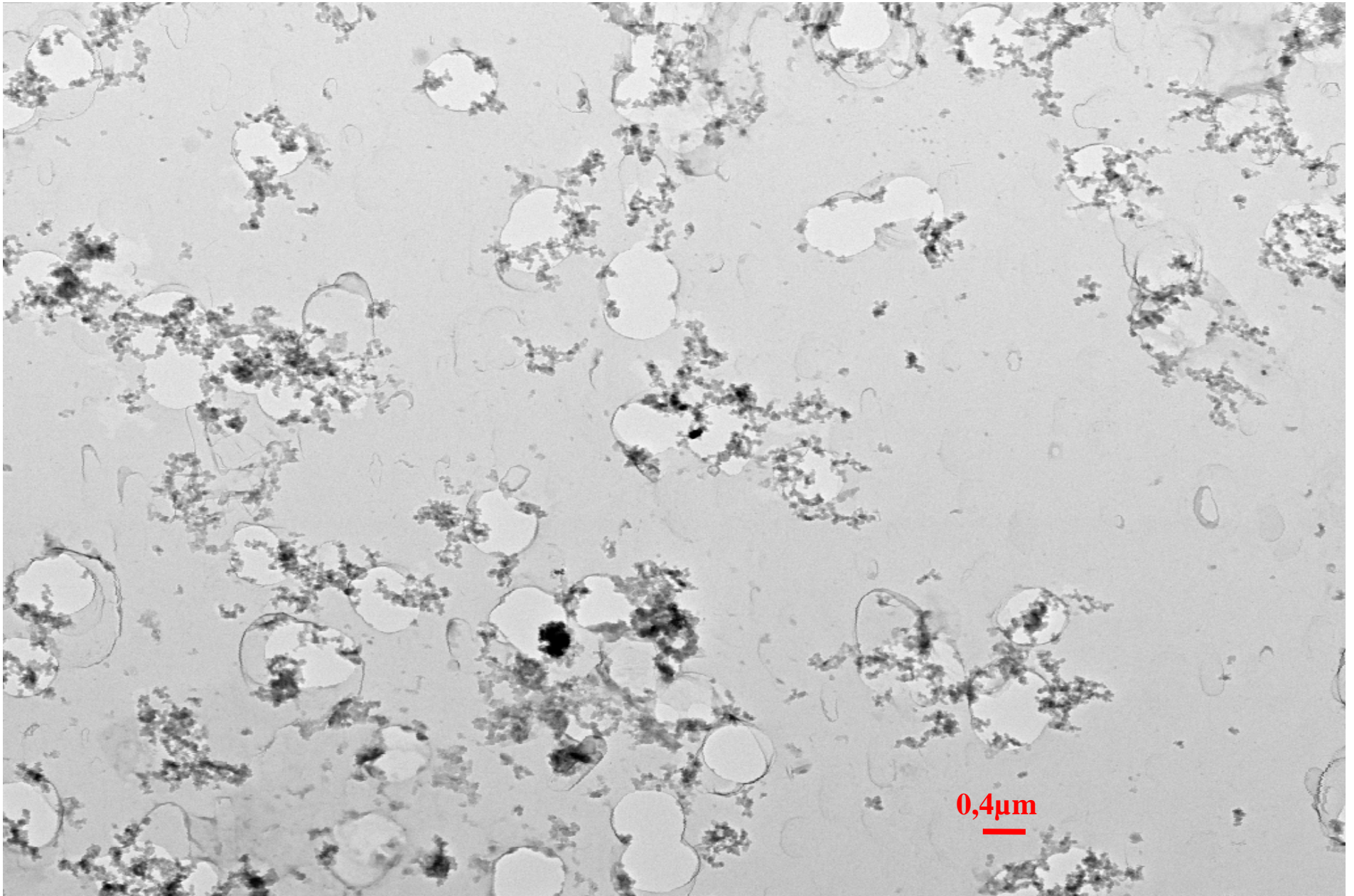


Figure 3 Relative size of ultrafine particles compared with particles in traditional dusty trades.

# Taille des particules





air

# Preparation and characterization of spironolactone-loaded nanocapsules for paediatric use

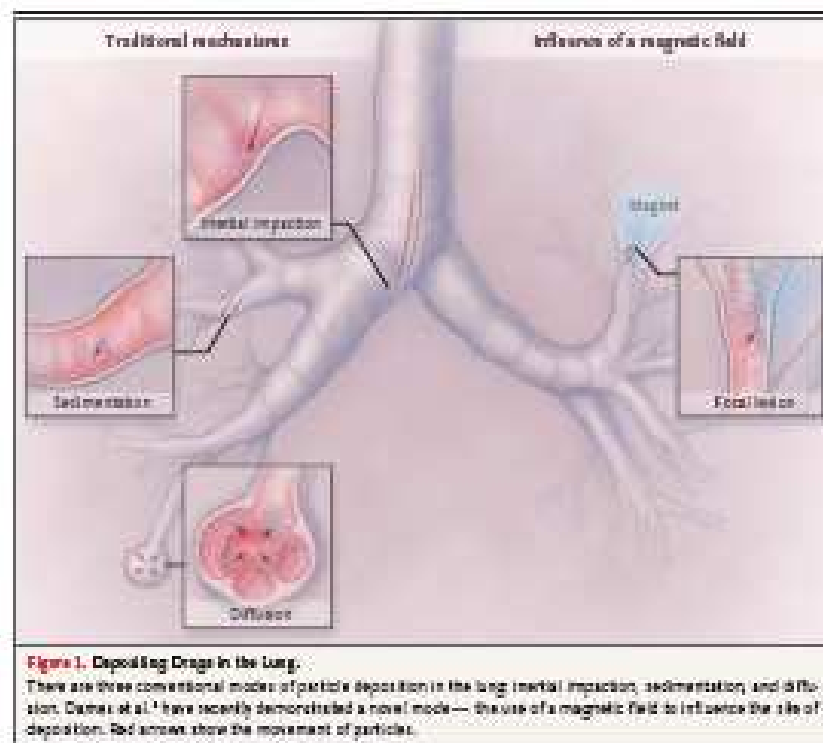
I. Limayem Blouza<sup>a,b,1</sup>, C. Charcosset<sup>a,+</sup>, S. Sfar<sup>b,2</sup>, H. Fessi<sup>a,3</sup>

<sup>a</sup> *Laboratoire d'Automatique et de Génie des Procédés (LAGEP), UMR-CNRS 5007, CPE Lyon, Université Claude Bernard Lyon1, Bat 308 G, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, F-69622 Villeurbanne Cedex, France*

<sup>b</sup> *Laboratoire de Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie, Rue Aicovine, 5000 Monastir, Tunisia*

Received 7 March 2006; received in revised form 2 June 2006; accepted 3 June 2006

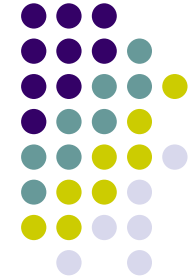
Available online 23 June 2006





- **Trois rapports sur les effets sur la santé des nanoparticules en 2006**
  - **Comité Prévention Précaution (MEDD)**
  - **AFSSET**
  - **IRSST**
  - **OCDE**

# Nanoparticules et santé



**Mechanisms of Pulmonary Toxicity and  
Medical Applications of Carbon Nanotubes:  
Two Faces of Janus?  
A.A. Shvedova et al, Pharmacol ther. 2008**

**CLINICAL IMPLICATIONS OF BASIC RESEARCH**

**Guiding Aerosol Deposition in the Lung**  
Allen L. Coates, M.D., C.M.

Coates AL.  
N Engl J Med. 2008



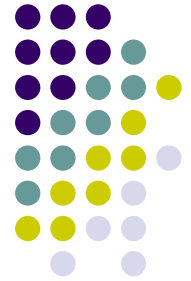
**Toxic Potential of Materials at the Nanolevel**  
Andre Nel, et al.  
Science 311. 622 (2006):

# Origines



- **naturelle**
  - Fumées forêt, poussières volcaniques, ...
- **anthropique non intentionnelle**
  - Produits de combustion (diesel, fumée de tabac, fumées domestiques, fumées industrielles...),
- **anthropique intentionnelle**
  - Carbones (noir de carbone, fullerène, nanotubes de C)
  - Oxydes métalliques ( $\text{TiO}_2$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{SiO}_2$ , Fe, Cd ..)
  - Céramiques
  - Polymères

# Spécificité des nanoparticules



- **Propriétés spécifiques :**
  - **Etat de la matière intermédiaire entre le moléculaire et le massif**
    - **Evolution des propriétés optiques**
    - **Evolution des propriétés magnétiques**
    - **Evolution de la réactivité biologique**

# Marché des nanotechnologies



- Très forte croissance mondiale
- Revenu mondial
  - > 40 milliards € en 2001 (estimation de la Commission européenne)
  - Estimation : > 700 milliards € en 2008.
  - Estimé à 1000 milliards € entre 2010 et 2015
- Près de 2 millions de personnes concernées directement dans le monde.
- En 2010 :
  - 34 % de l'impact économique global (= plus grande part du marché).

# Automobile



- Revêtement auto lubrifiant sur pièces mécaniques
- Pneumatique
- Pot catalytique
- Vitrage autonettoyant, hydrophobe, athermique
- Allègement et renfort, facilitant les opérations de peinture
- Revêtement anti-rayure et anticorrosion
- Revêtement sur éclairage pour vision améliorée
- Matériau haute température pour moteur haut rendement
- Pare chocs déformables pour absorption de chocs
- Composites, polymères chargés

# Agro-alimentaire



- Revêtement imperméable à l'air sur plastique pour une meilleure conservation
- Membranes pour le traitement de liquides alimentaires
- Marquage pour traçabilité

# Aéronautique



- Allègement des structures (nanocomposites)

# Affichage sur écran

- NTC sur verre pour écran
- NTC sur plastique pour écrans souples



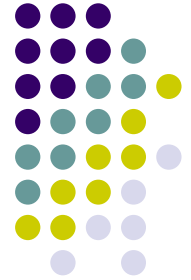


# Construction-habitat

- Béton durable (nanoparticules antibactériennes)
- Allègement des structures (nanocomposites)
- Traitement du bois (lasures)
- Vitrage fonctionnalisé, athermique, anti-UV
- Nanocomposites pour isolation phonique et barrière anti-feu

# Cosmétique

- Anti-UV,
- Anti-vieillessement,
- Anti-brillance,
- Coloration
- Antibactérien



# Défense



- Revêtement pour furtivité
- Allègement des structures (nanocomposites)



# Electronique

- Matériau pour isolant de grille de transistor
- Polissage de wafers et disques durs
- Electronique souple (Polymère nanostructuré)
- papier électronique (Nanocomposites avec NTC)

# Luxe

- Marquage de pierres et d'objets précieux pour limiter la contrefaçon et faciliter la traçabilité



# Imprimerie

- Marquage du verre
- Documents et papiers sécurisés



# Optique



- Revêtements minces pour guides d'ondes, circuits optiques, lentilles, objectifs et protections de verres et de lunettes
- Cristaux photoniques pour optoélectronique
- Diodes blanches à haut rendement
- Couches ultra-minces pour laser, pour lecteur DVD à très haute capacité
- applications de télécommunications (Nanoparticules fluorescentes)



# Environnement

- Traitement de pollutions et d'effluents (Matériaux nanoporeux)
- Membranes pour une production d'eau potable à moindre coût

# Santé



- Délivrance ciblée et/ou programmable de médicaments (nanoparticules magnétiques, photothermiques, fonctionnalisées)
- Réparation (tissus, os, organes, etc.) et implants (Polymères nanostructurés)
- Tests de grossesse
- Biocapteurs intégrant des nano-objets (ex : quantum dots) pour détection sélective

# Sport



- Matériau allégé, renforcé (nanocomposites) pour raquettes, etc.
- Revêtement pour balles indégonflables



# Textile

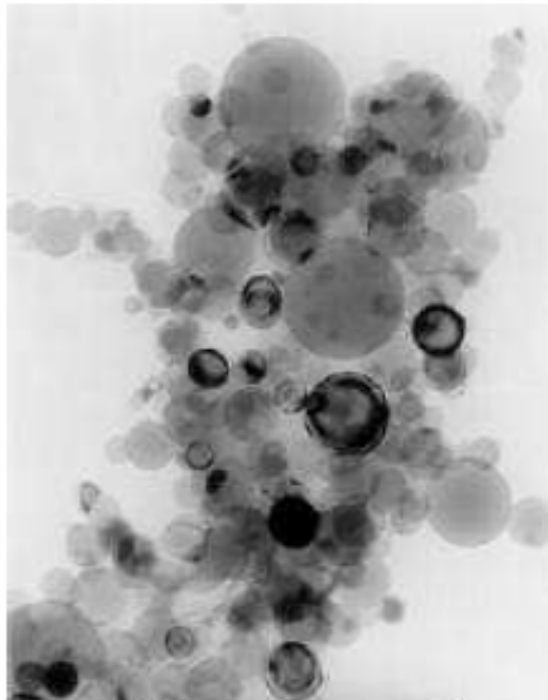
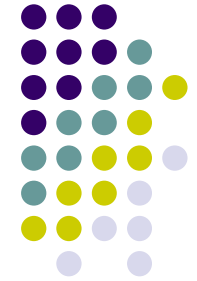
- Revêtements minces autonettoyants, hydrophobes, intégrant différentes fonctions (capteurs, etc.)
- Antibactérien, retard au feu, filtres UV et IR, effets spéciaux
- Tissu indéfroissable et antisalissure

# Energie

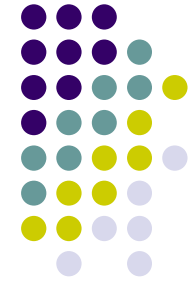


- Electrode de batterie à recharge rapide ( $< 1$  mn), à capacité et rendement améliorés (Nanoparticules, NTC)
- Pile à combustible à rendement amélioré (Nanoparticules, NTC)
- Allègement de structure pour éolien (nanocomposites)
- Cristaux photoniques pour panneaux
- Solaires à haut rendement
- Conversion photon-électron (solaire) (Polymère nanostructuré)
- Eclairage LED/OLED à très faible consommation ; lampes basse consommation (Nanoparticules et nanohybrides)

# Quelques exemples...

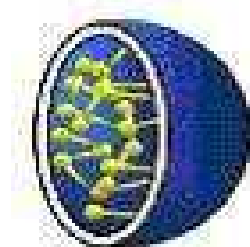


# Nanomatériaux de dimension 0 : nanocapsules



- Nanoparticules creuses, à l'intérieur desquelles des substances peuvent être ajoutées (fragrances, enzymes, catalyseurs, huiles, adhésifs, polymères, médicaments, autres nanoparticules ou même des cellules biologiques).

Nanocapsule



# Nanocapsules

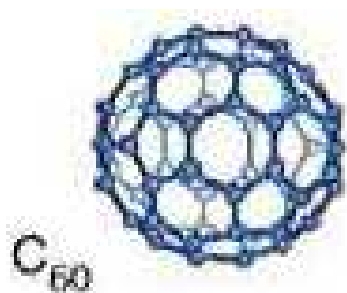


- Applications actuelles et futures :
  - Administration de médicaments,
  - agrochimie,
  - cosmétiques,
  - traitement des eaux usées
  - produits de nettoyage,
  - Utilisation en tant que composé adhésif,
  - textiles (en tant qu'additifs aromatiques).



# Fullerènes

- Forme de carbone pur découverte en 1985 dont la structure est constituée de pentagones et d'hexagones.
- La forme la plus courante = 60 atomes de carbones (symbole chimique : C<sub>60</sub>)
  - formée de 20 hexagones et de 12 pentagones (forme presque sphérique).
  - diamètre = environ un nanomètre.



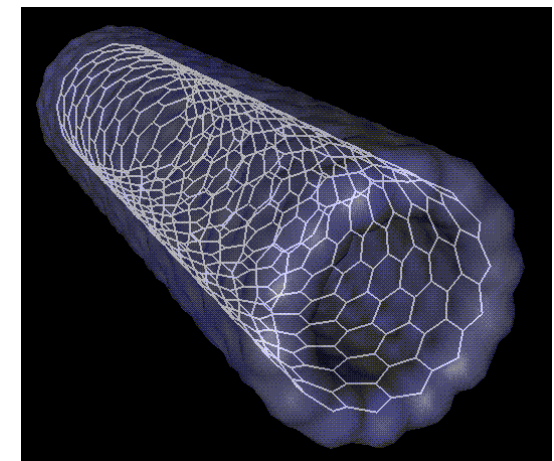
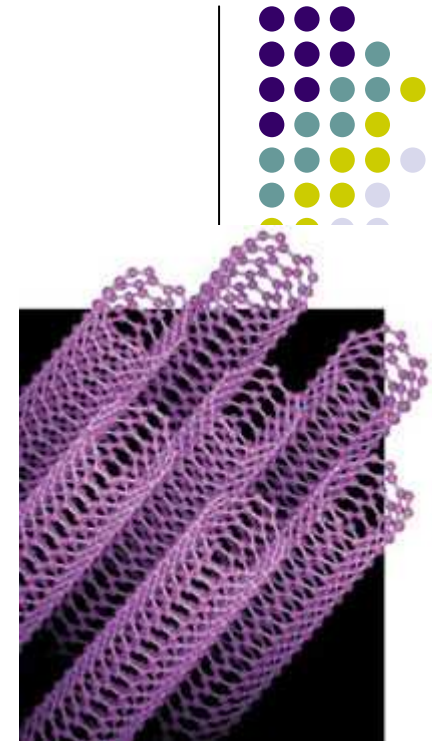
# Fullerènes

- Applications actuelles et futures :
  - lubrifiant,
  - catalyseur,
  - stockage de l'hydrogène,
  - renforcement des propriétés des polymères,
  - dispositifs nanoélectroniques / de mémoire,
  - télécommunications,
  - batteries Li-ion à longue vie,
  - applications médicales.



# Nanotubes de carbone (NTC)

- NTC = un ou plusieurs tubes concentriques.
- Formés d'atomes de C disposés en réseau hexagonal ainsi que de deux demi-molécules de fullerène à chaque extrémité.
- Actuellement,
  - longueur des nanotubes n'est pratiquement plus limitée à la fabrication.



# Propriétés des nanotubes de carbone



- flexibles (100 fois plus résistante et 6 fois plus légère que l'acier).  
⇒ fabrication de matériaux composites de haute performance (utilisés pour renforcer certains clubs de golf et raquettes de tennis en remplacement des fibres de carbone)
- Très grande force de tension et de compression
- Grande surface de contact avec l'air (250 m<sup>2</sup>/g) => important pour les processus de catalyse chimique, de stockage de gaz et de filtrage de polluants

# Propriétés des nanotubes de carbone

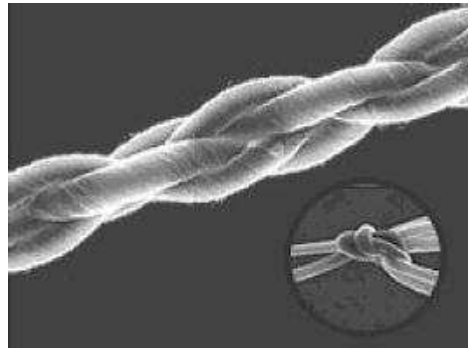


- Très grande densité de courant par section ;
- Conduction électrique meilleure que le cuivre à température ambiante;
- En fonction de l'angle d'enroulement du feuillet de graphite,
  - excellent conducteur d'électricité
  - semi-conducteur ;
  - superconductivité sous certaines conditions ;
- Très bonne conductivité thermique, proche du diamant (3000 J/K),
- Meilleur conducteur thermique connu ;
- Matériau accepté naturellement par le corps.

# Applications actuelles et futures nanotubes de carbone

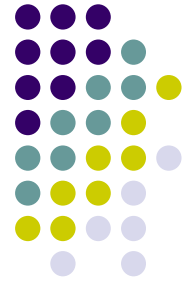


- Pour les polymères et céramiques :  
protection électromagnétique, polymères avancés, résistance des céramiques à la fracture.
- Pour les textiles :  
les fils constitués de NTC multiparois sont à la fois solides et flexibles, ce qui permet de les nouer en gardant leurs propriétés mécaniques.



- Application potentielle : fabrication de textiles ultra-résistants.

# Applications actuelles et futures nanotubes de carbone



- Secteur de l'énergie : électrodes de batteries, stockage de l'hydrogène.
- En nanoélectronique :  
Équipement à rayons X, éléments d'éclairage, circuits et mémoires intégrés.
- Secteur biomédical : muscles artificiels, transport de médicaments.
- Autres applications : membranes pour catalyse, systèmes de freinage.

# Nanomatériaux pour revêtements de surface



- Voie de recherche très importante.
- Revêtement réalisé à partir de nano-couches élémentaires ou de multi-nanocouches pour doter la surface de propriétés :
  - mécaniques (dureté),
  - liées à l'eau (hydrophobe, hydrophile, antiadhésif),
  - thermiques (résistance à la chaleur, isolation),
  - chimiques (résistance à la corrosion),
  - biologiques,
  - électroniques,
  - magnétiques,
  - optiques.
- Fabrication par dépôt physique ou chimique.
- En électronique (circuits intégrés), des multicouches peuvent être élaborées afin d'améliorer certaines propriétés physico-chimiques.

# Matériaux pour revêtements de surface



- **Exemples d'applications :**

- Apport d'une fonction autonettoyante ou anti-adhésive :

- Les fenêtres autonettoyantes revêtues d'une couche d'épaisseur nanométrique de dioxyde de titane, avec un caractère hydrophobe.
- Une peinture de façade et des tuiles, dont la surface prévient le développement des champignons et des algues (sur le marché).

- Augmentation de la dureté :

- Les revêtements résistants aux rayures peuvent être renforcés par l'utilisation de couches intermédiaires de taille nanométrique (ou de multicouches) entre la couche dure externe et le matériau.
- Une protection mécanique externe des matériaux tendres tels que les polymères, les textiles ou le bois.

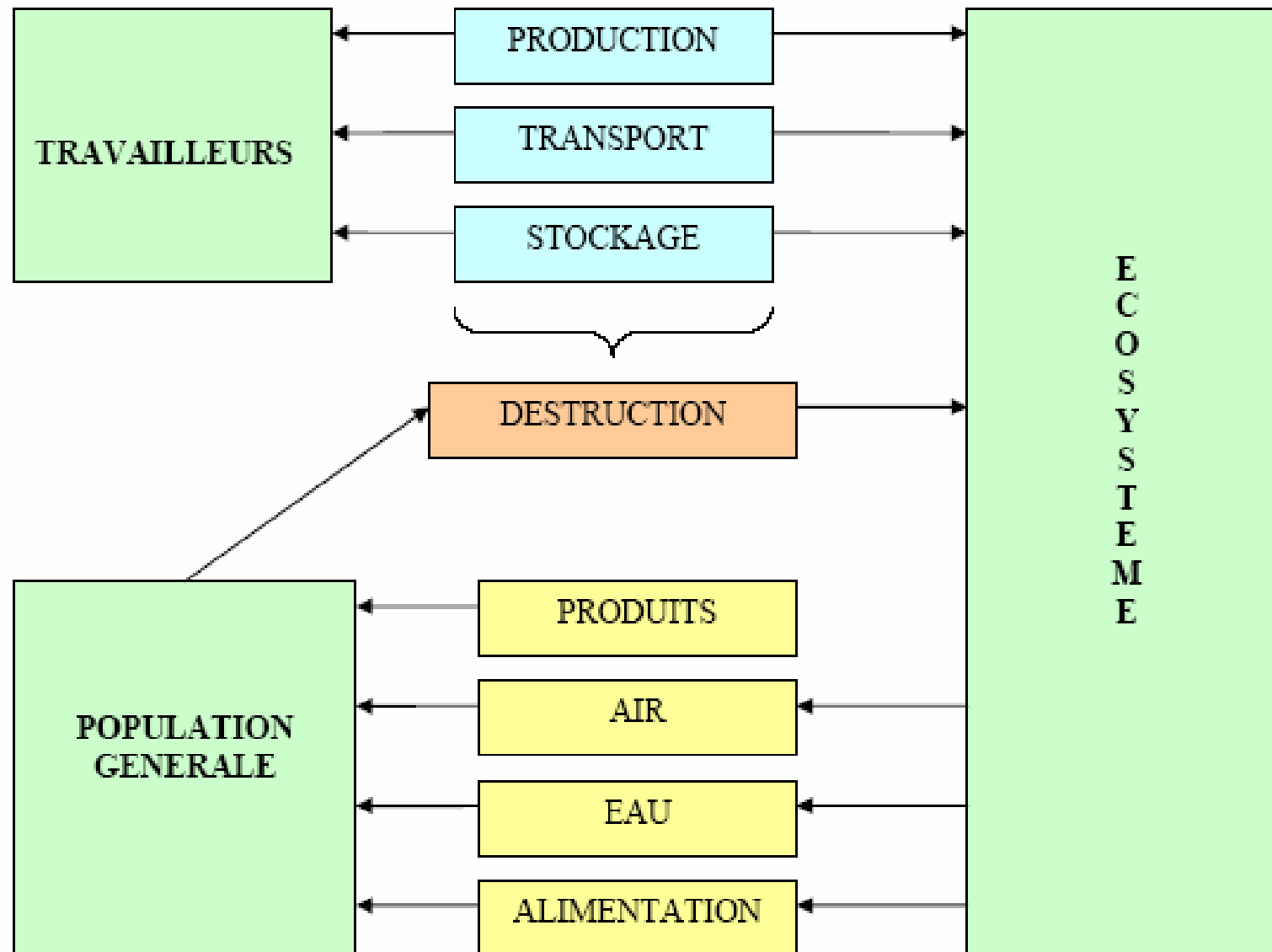


Figure VIII-1 : Voies potentielles d'exposition aux nanoparticules des travailleurs et de la population générale

# Particules ultrafines et santé



- **Données chez l'Homme**

- Brown et al, 2002

- BPCO / normal (2h à 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  ufcb  $^{99}\text{Te}$  61 nm)  
rétention 85% à 24h (BPCO > normal)**

- Daigle et al, 2003

- normaux repos et exercice (uf CB 26 nm)  
fraction déposition 0,66 repos et 0,83 effort**

- Pietropaoli et al, 2004

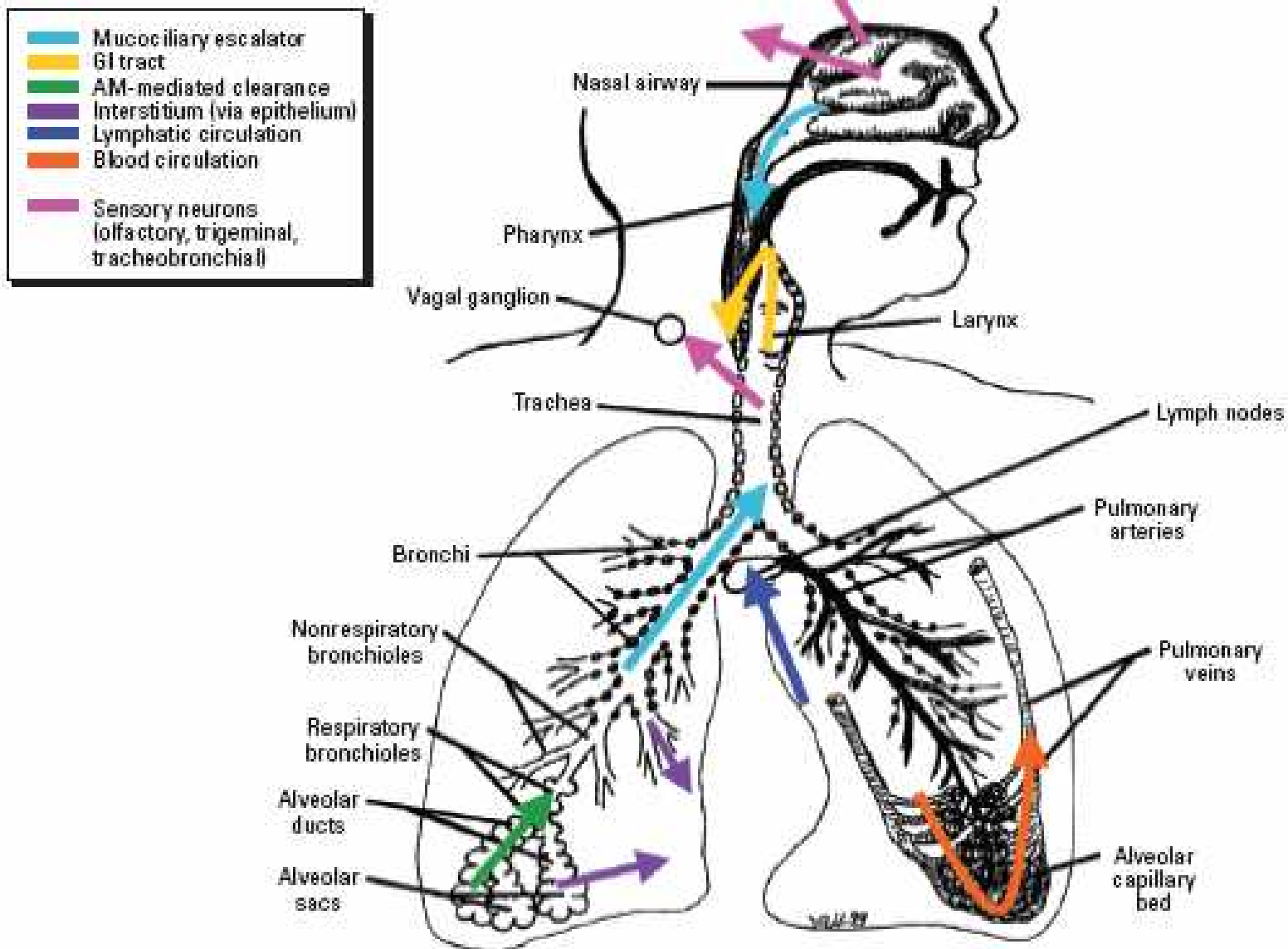
- asthmatiques* / normaux (10, 25 et 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )  
obstruction petites voies aériennes chez sujets normaux**

- Chalupa et al, 2004 : idem Daigle, avec des asthmatiques

- fraction déposition plus importante chez asthmatique**

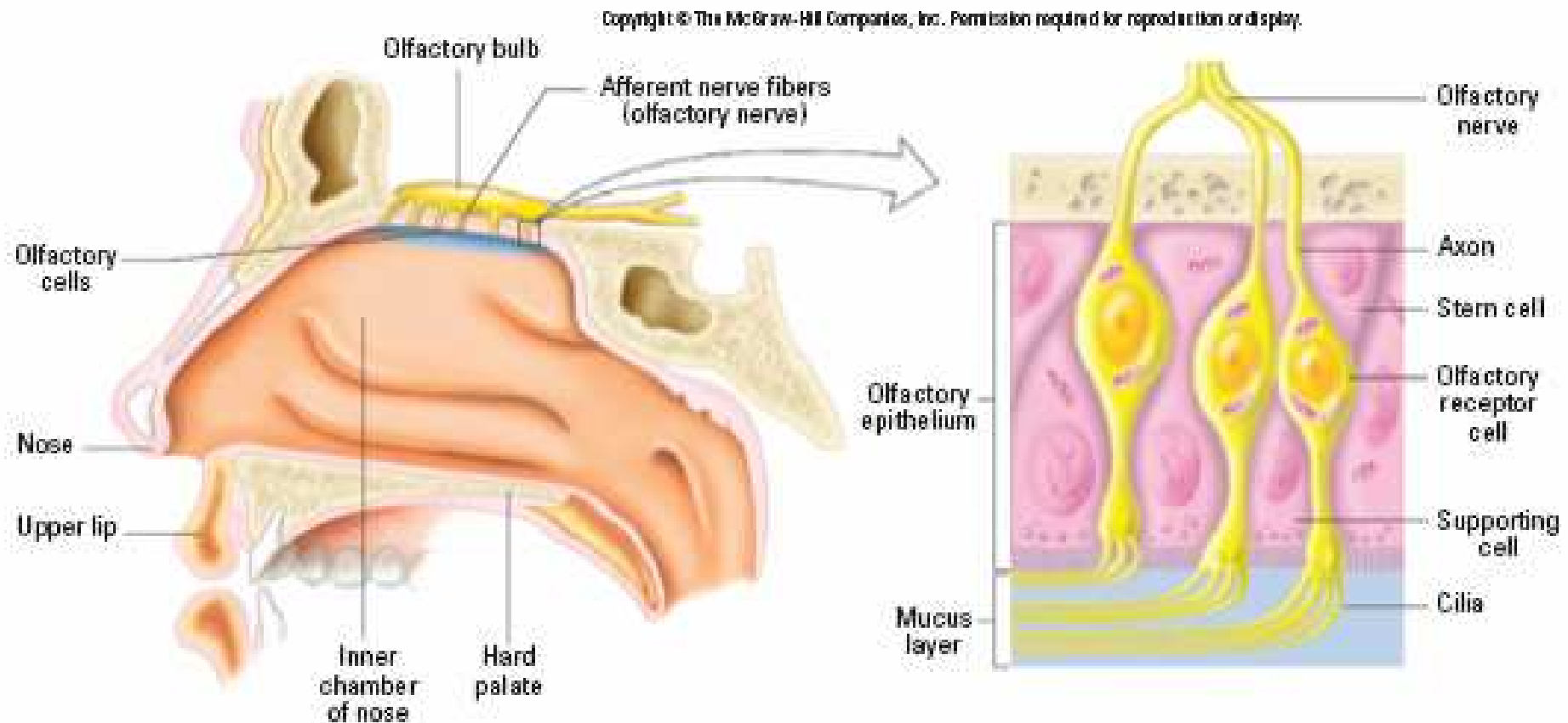


- Quelles sont les voies de pénétration et les effets sur la santé des nanoparticules manufacturées connus et suspectés ?



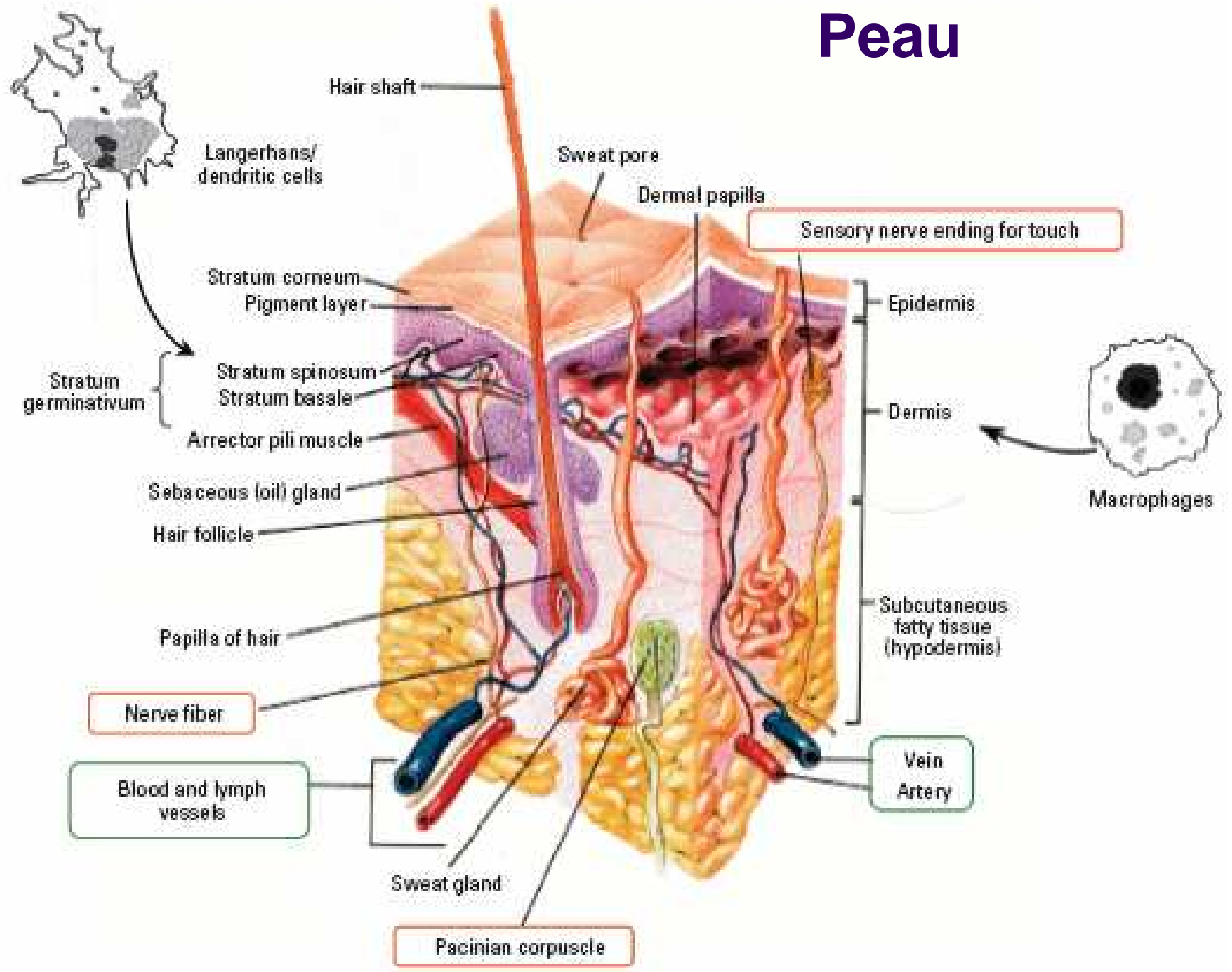
**Figure 9.** Pathways of particle clearance (disposition) in and out of the respiratory tract. There are significant differences between NSPs and larger particles for some of these pathways (see "Disposition of NSPs in the respiratory tract"). Drawing courtesy of J. Harkema.

# Systeme nerveux



**Figure 12.** Close proximity of olfactory mucosa to olfactory bulb of the CNS. Inhaled NSP[s], especially below 10 nm, deposit efficiently on the olfactory mucosa by diffusion, similar to airborne “smell” molecules which deposit in this area of olfactory dendritic cilia. Subsequent uptake and translocation of solid NSP[s] along axons of the olfactory nerve has been demonstrated in non-human primates and rodents. Surface chemistry of the particles may influence their neuronal translocation. Copyright © the McGraw-Hill Companies, Inc. Reproduced from Widmaier et al. (2004) with permission from McGraw-Hill.

# Peau



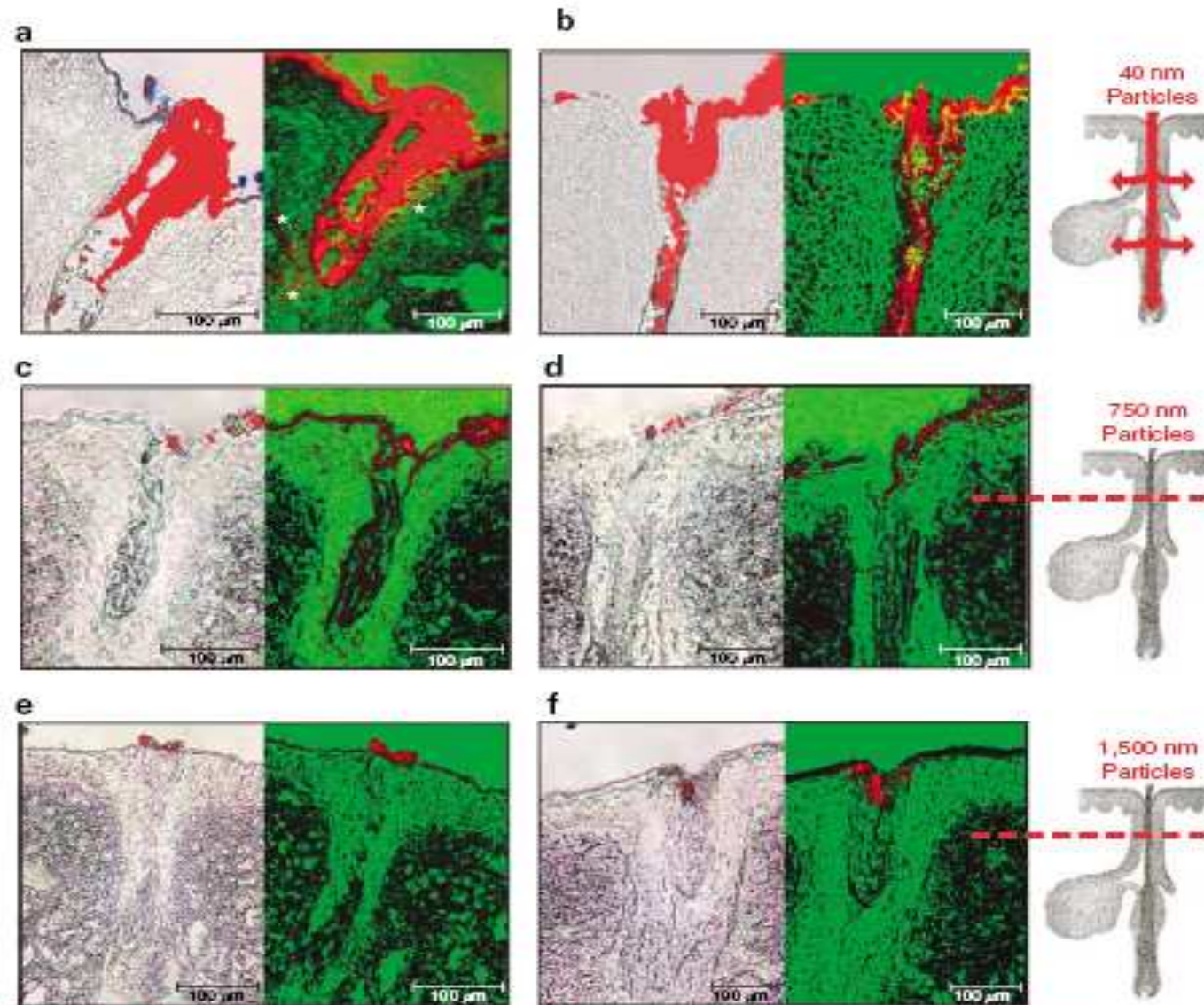


Figure 4. 40 nm, but not 750 or 1,500 nm, nanoparticles penetrate via the vellus hair follicle into the surrounding tissue. Laser scan microscopy was performed on cryosections of skin samples treated with (a) 40 nm (0.1% solids,  $2.84 \times 10^{13}$  particles/ml,  $n = 6$ ), (b) 750 nm (0.1% solids,  $1.08 \times 10^{10}$  particles/ml), or (c) 1,500 nm (0.1% solids,  $1.35 \times 10^9$  particles/ml) nanoparticles. Digital image overlay was used to localize the fluorescent signal on the tissue section.

# Déterminants des effets toxiques des nanoparticules



- la taille ;
- l'aire et la réactivité de surface ;
- le nombre ;
- la composition chimique (incluant des composants de surface comme les métaux de transition) et particulièrement la capacité à produire des formes réactives de l'oxygène ;
- la forme ;
- la solubilité (capacité à former des agrégats ou des agglomérats) ;
- le traitement de surface ;
- la structure ;
- d'autres paramètres : méthodes de fabrication et vieillissement des nanoparticules manufacturées.



**Table 1.** Particle number and particle surface area for 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  airborne particles (5).

Particle diameter ( $\mu\text{m}$ )	Particles/ml of air	Particle surface area ( $\mu\text{m}^2/\text{ml}$ of air)
2	2	30
0.5	153	120
0.02	2,390,000	3000

Oberdörster et al, 2005

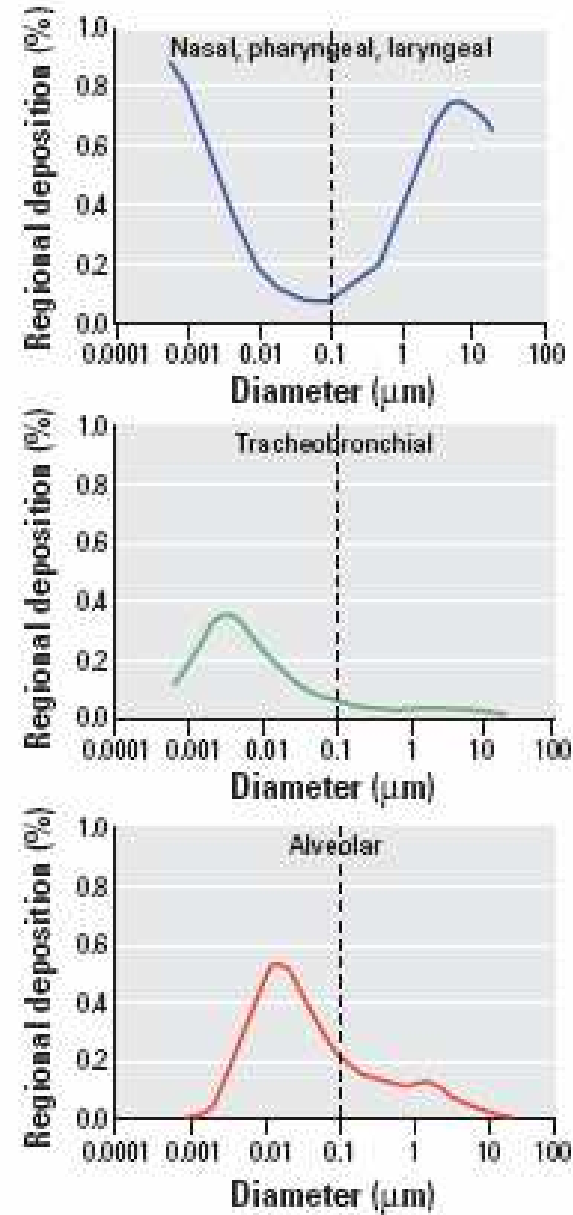
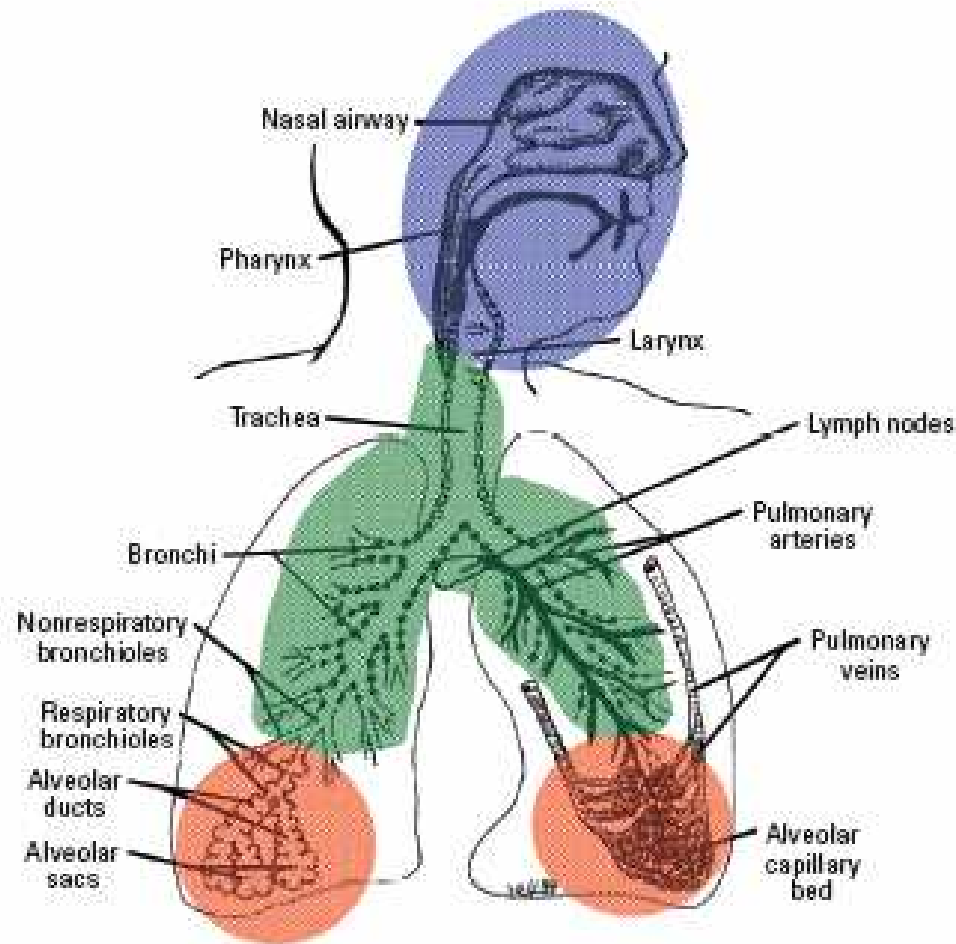
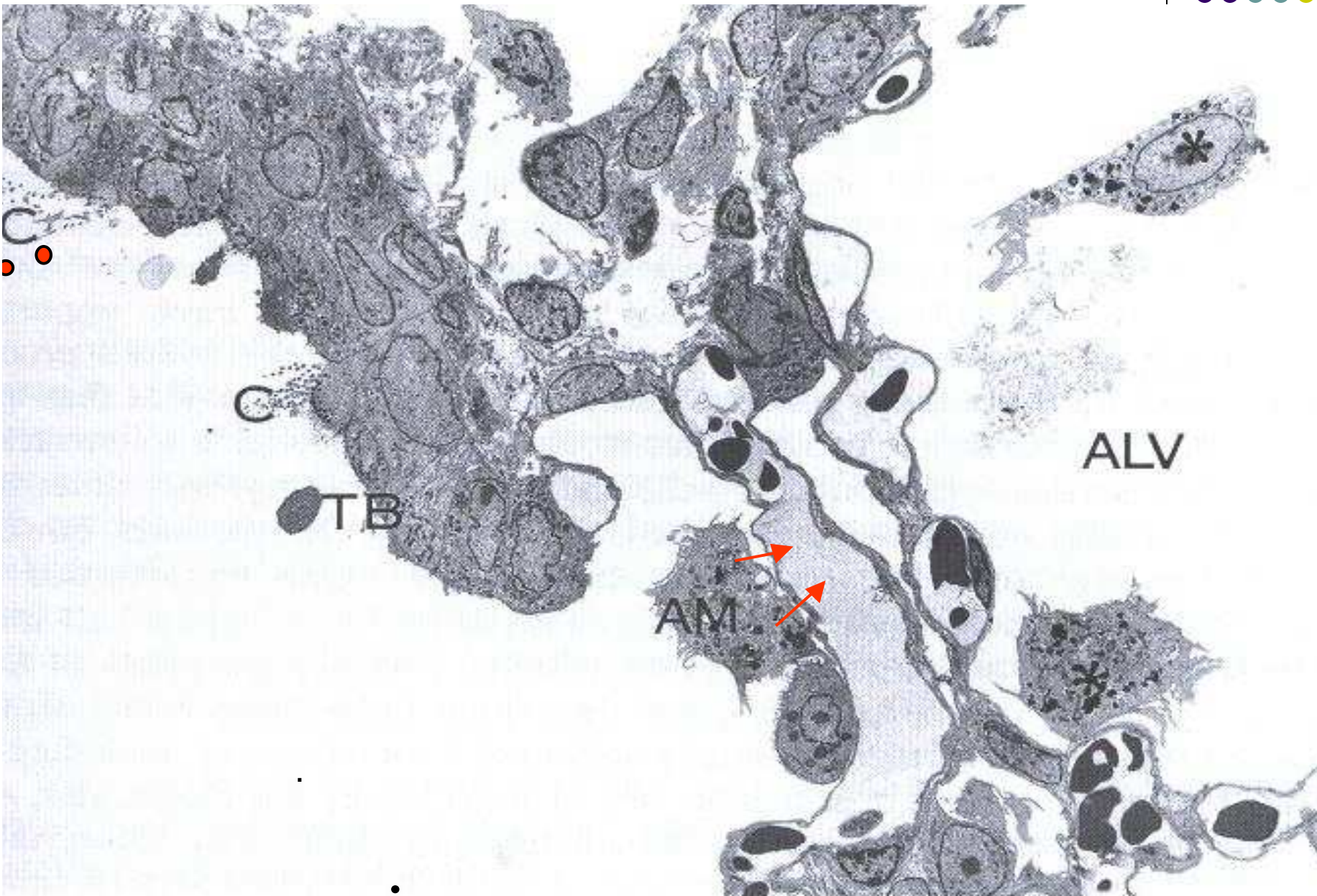


Figure 8. Predicted fractional deposition of inhaled particles in the nasopharyngeal, tracheobronchial, and alveolar region of the human respiratory tract during nose breathing. Based on data from the International Commission on Radiological Protection (1994). Drawing courtesy of J. Harkema.



# Translocation dans l'appareil respiratoire



- Etudes de translocation et de distribution chez l'animal et plus contradictoires chez l'Homme après l'inhalation de NP dans le poumon
  - Chez l'Homme :
    - Nemmar et al, *Circulation* 2002
    - Mills et al, *Am J Respir Crit Care Med* 2006
    - Brown JS et al, *Am J Respir Crit Care Med* 2002
  - Possibilité d'une translocation épithéliale et interstitielle et des NP insolubles ou peu solubles
    - Mécanismes d'endocytose épithéliale respiratoire
    - Transport vésiculaire luminal au niveau des caveolae présentes à la surface des cellules épithéliales et endothéliales (Voie de passage à travers la barrière alvéolo-capillaire vers la circulation systémique ?)
  - Distribution à l'ensemble de l'organisme
    - la circulation lymphatique et sanguine

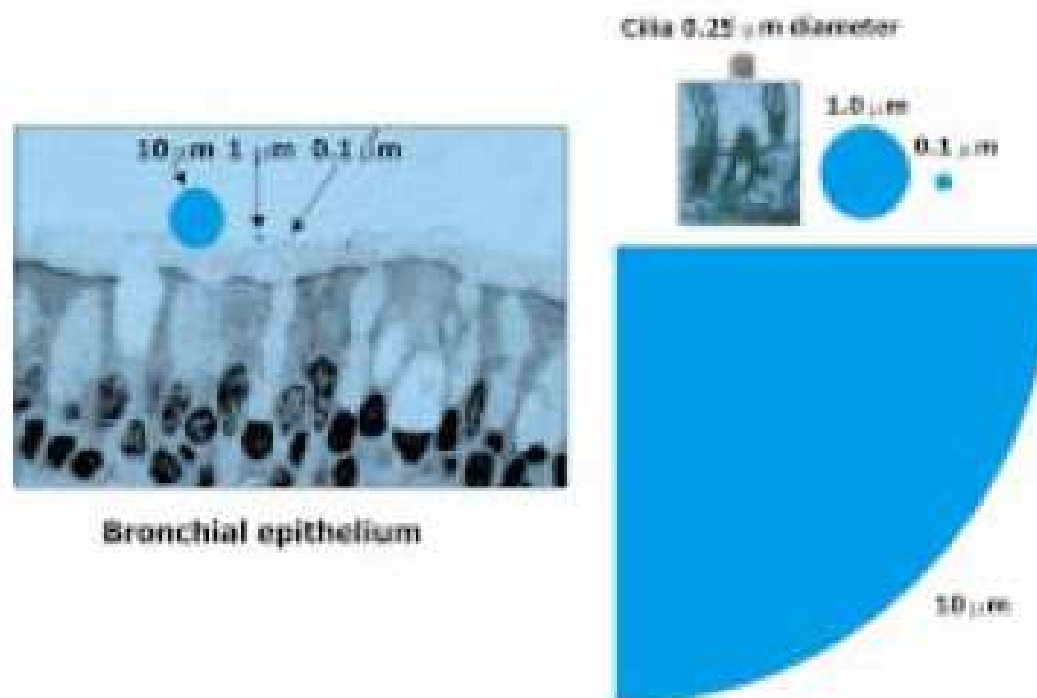
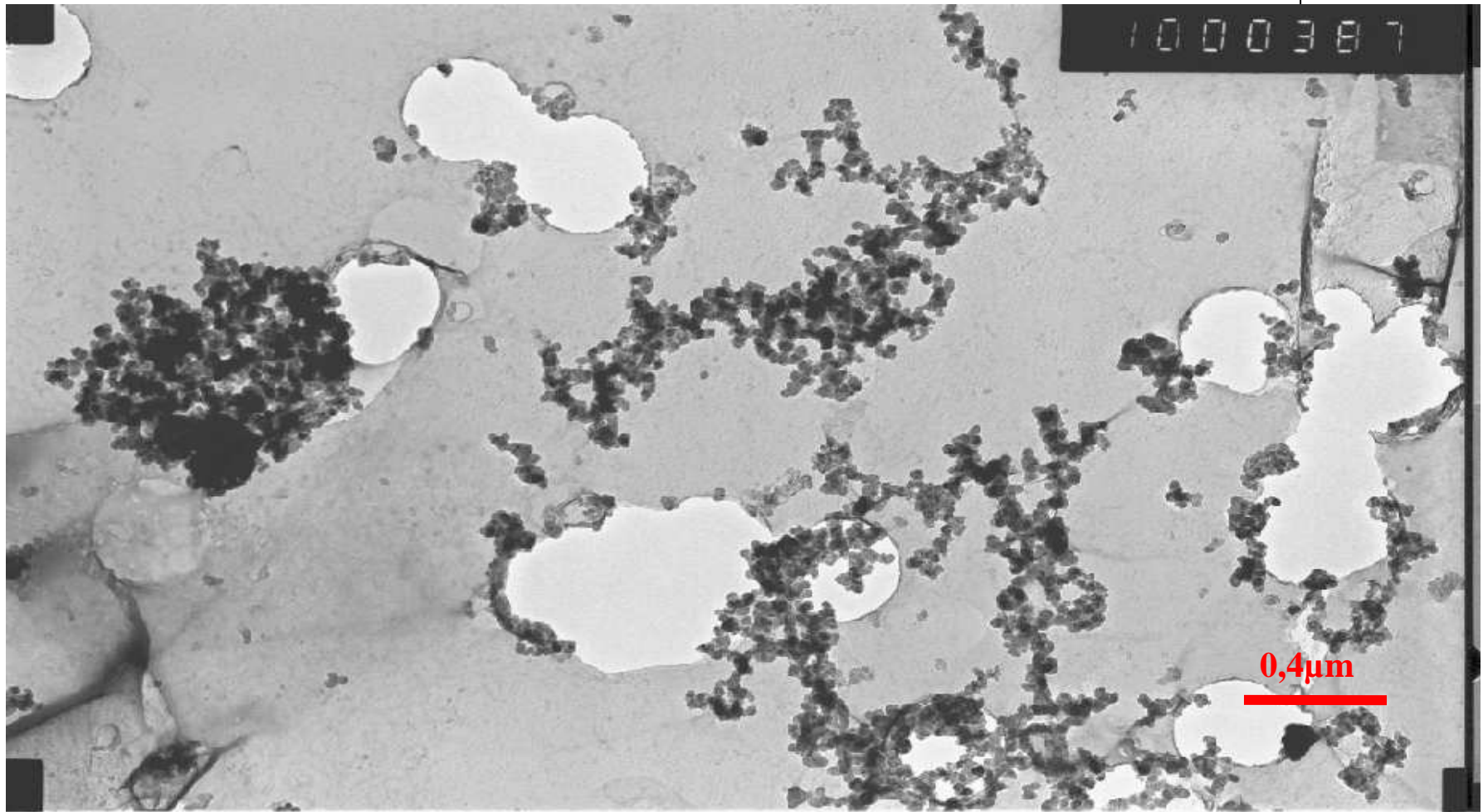
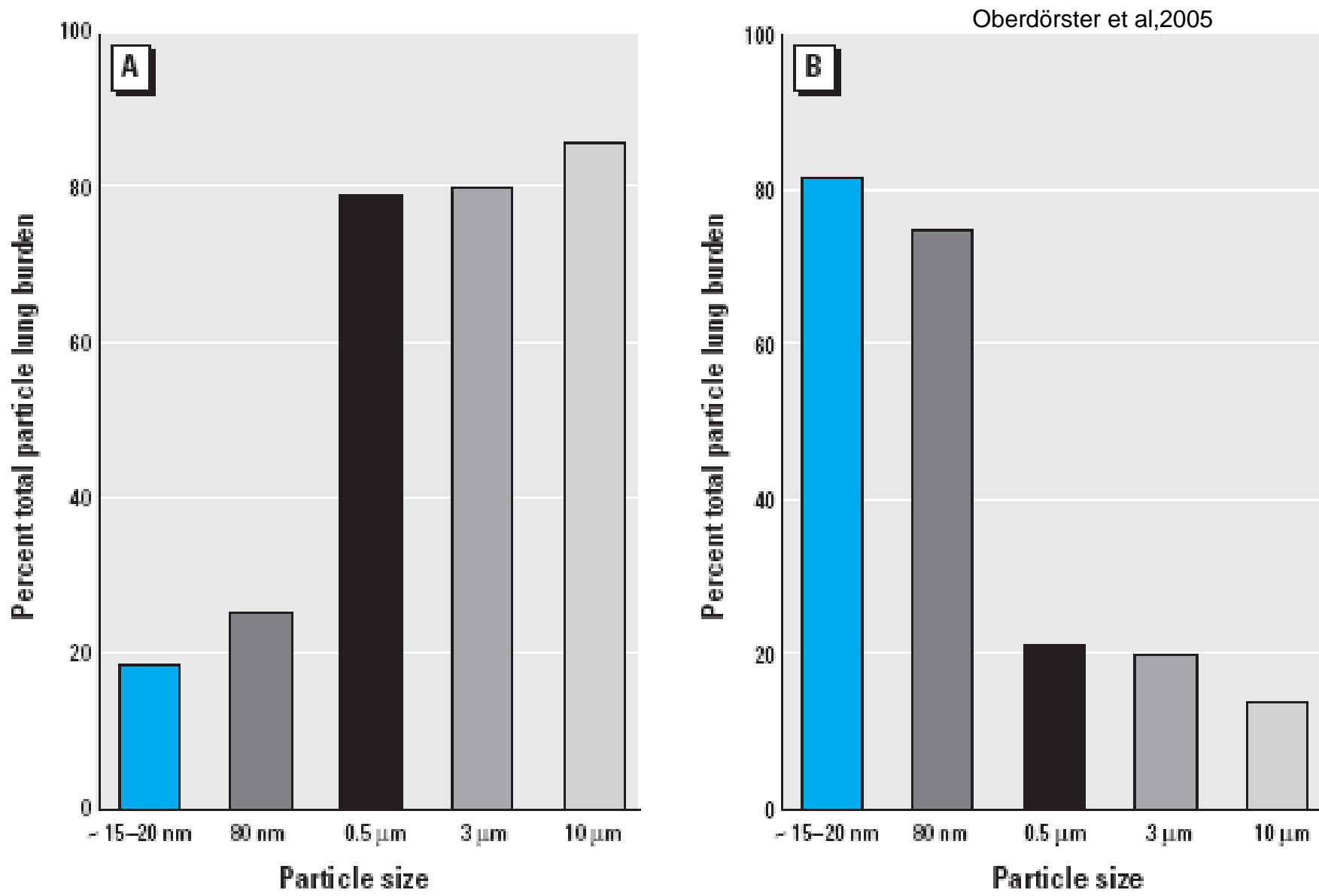


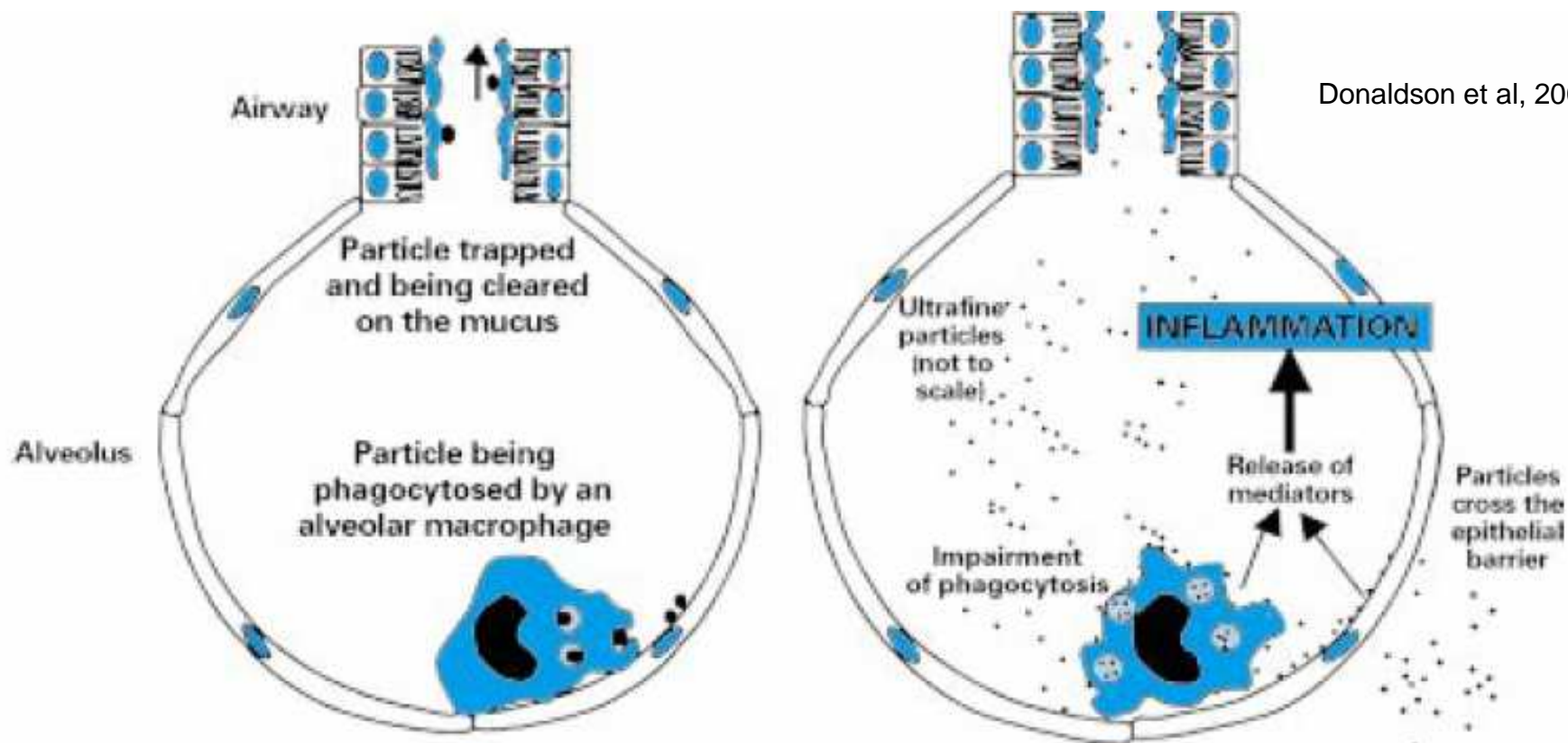
Figure 1 Relation between ultrafine particles and cellular structures in the lung. Idealised particles of 10, 1, and 0.1  $\mu\text{m}$  are shown compared with a bronchial epithelium; note that the top end of the range of ultrafine particles (0.1  $\mu\text{m}$ , 100 nm) is not really visible. On the right are shown the same three particles relative to cilia.



**Poumon**



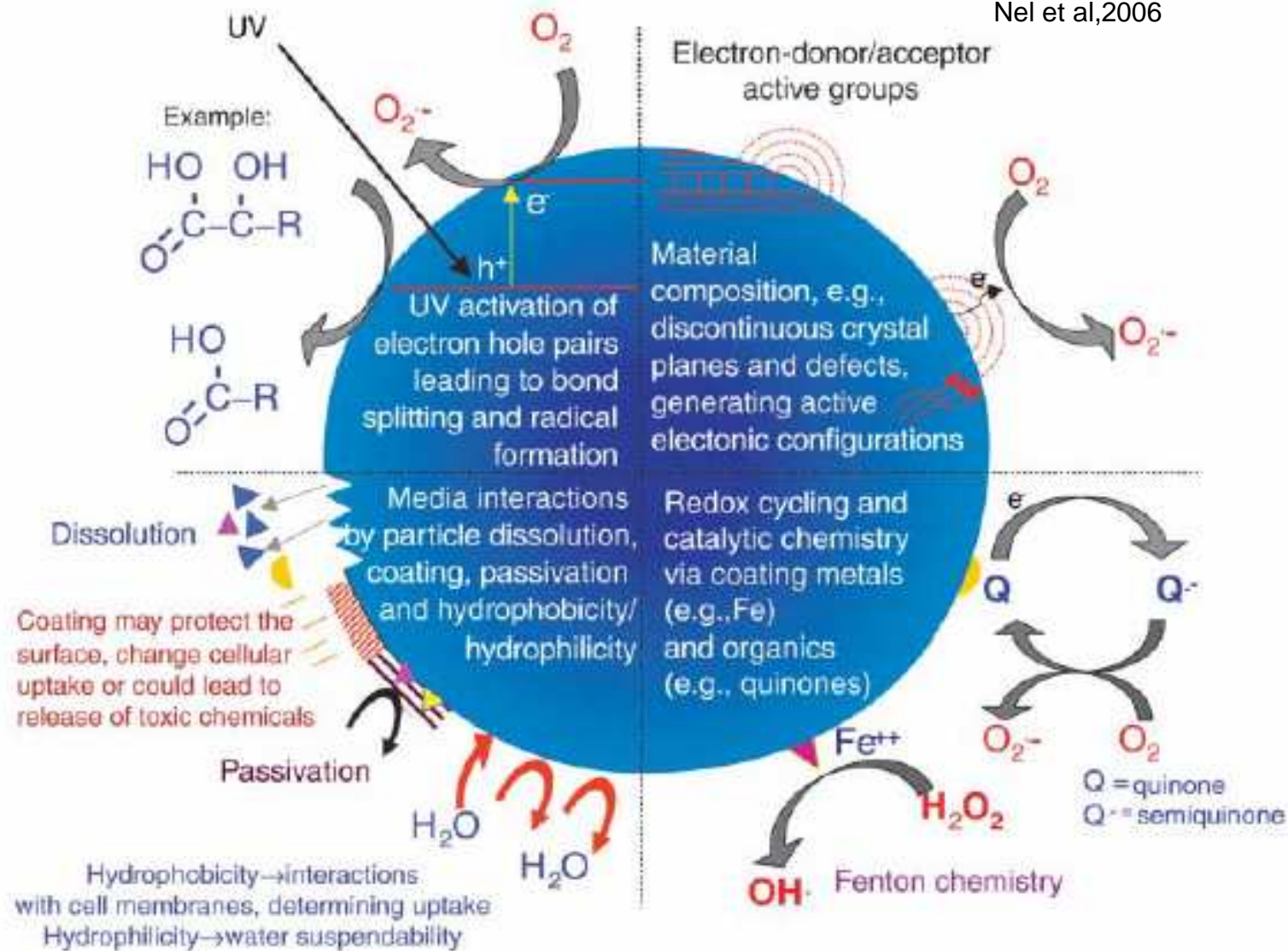
**Figure 10.** *In vivo* retention of inhaled nanosized and larger particles in alveolar macrophages (A) and in exhaustively lavaged lungs (epithelial and interstitial retention; B) 24 hr postexposure. The alveolar macrophage is the most important defense mechanism in the alveolar region for fine and coarse particles, yet inhaled singlet NSPs are not efficiently phagocytized by alveolar macrophages.



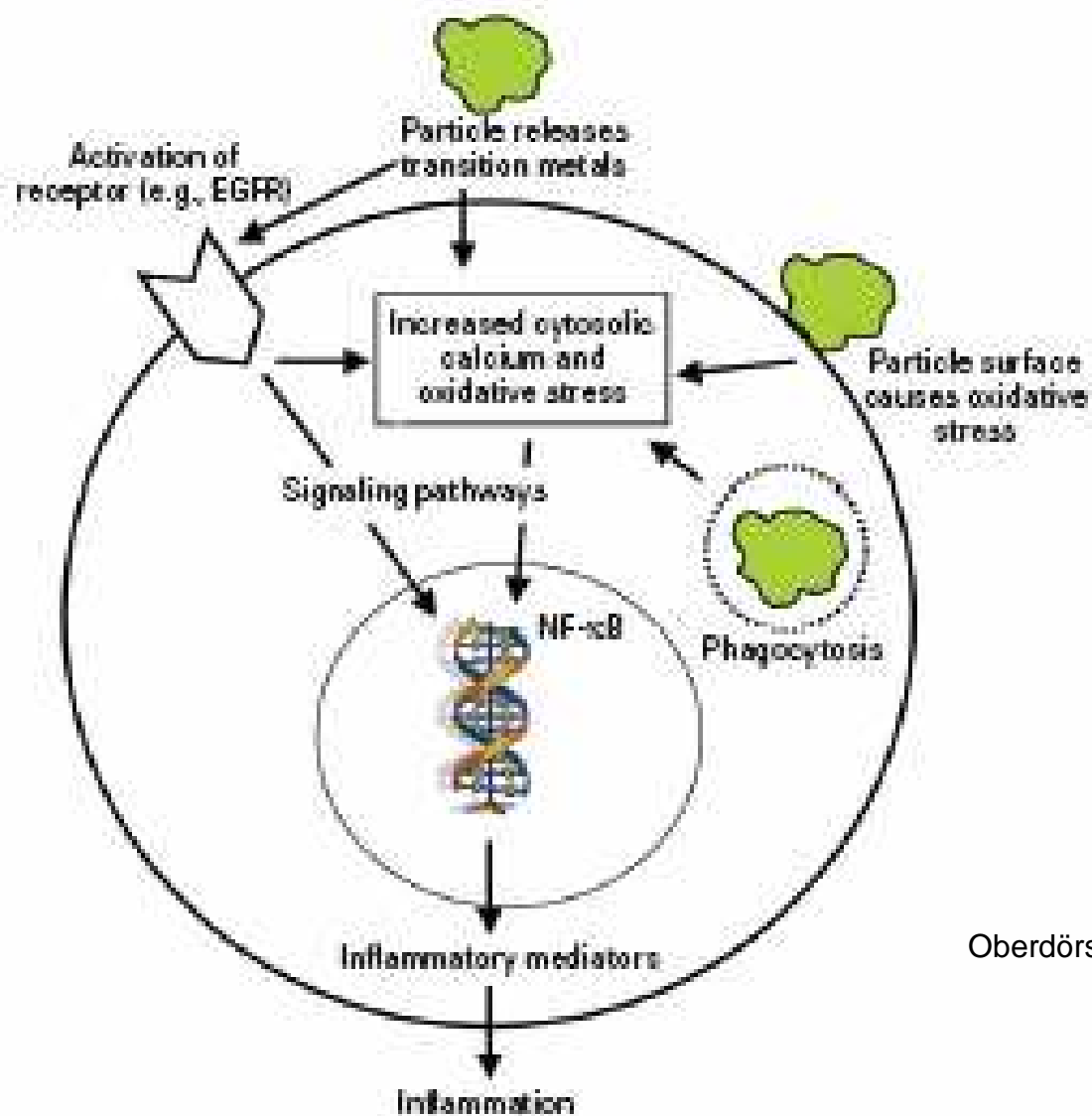
Donaldson et al, 2001

Figure 4 Diagrammatic representation of the hypothetical events after exposure to ultrafine particles (right) compared with fine particles (left). The essential elements of the ultrafine response are many particles outside and inside macrophages. Release of mediators from the macrophages and epithelial cells due to activation of signalling pathways mediated by oxidative stress, may then lead to inflammation. The enhanced interaction of particles with the epithelium leads to their transfer to the interstitium.

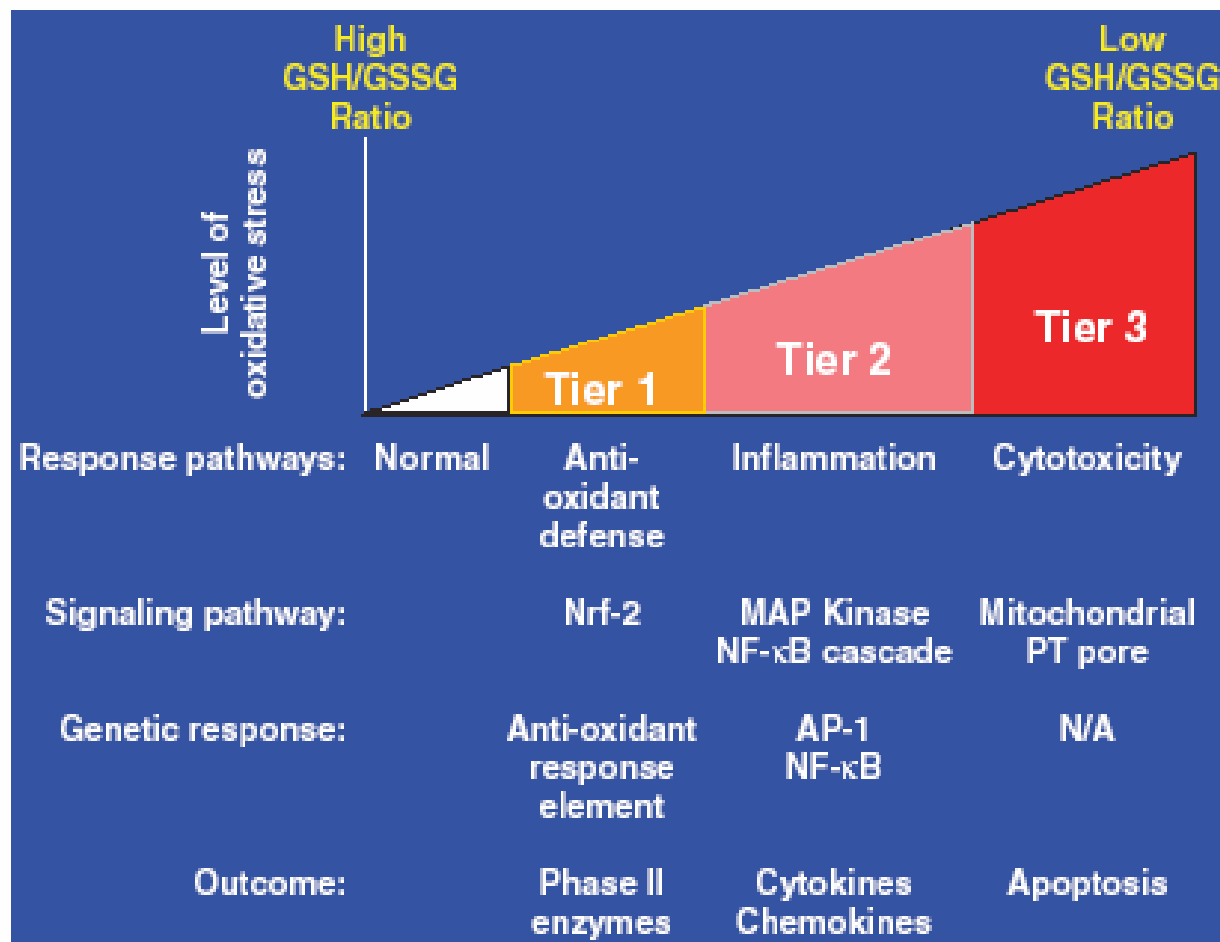




**Fig. 2.** Possible mechanisms by which nanomaterials interact with biological tissue. Examples illustrate the importance of material composition, electronic structure, bonded surface species (e.g., metal-containing), surface coatings (active or passive), and solubility, including the contribution of surface species and coatings and interactions with other environmental factors (e.g., UV activation).



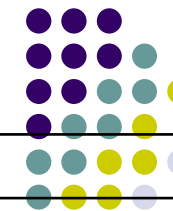
Oberdörster et al, 2005



Nel et al,2006

**Fig. 3.** The hierarchical oxidative stress model. At a lower amount of oxidative stress (tier 1), phase II antioxidant enzymes are induced via transcriptional activation of the antioxidant response element by Nrf-2 to restore cellular redox homeostasis. At an intermediate amount of oxidative stress (tier 2), activation of the MAPK and NF-κB cascades induces pro-inflammatory responses. At a high amount of oxidative stress (tier 3), perturbation of the mitochondrial PT pore and disruption of electron transfer results in cellular apoptosis or necrosis. [Adapted from (11)] N/A means not applicable.

# Modèles cellulaires in vitro



<i>Effet</i>	<i>Type de particules</i>	<i>Niveau de dose</i>	<i>Modèle cellulaire</i>	<i>Références</i>
<b>Pénétration intra-cellulaire</b>	<b>TiO<sub>2</sub> ; Polystyrène</b>	<b>0,03-3 µg / 10<sup>6</sup> macrophages</b>	<b>Macrophages, J774-A1 ; A549 ; pneumocyte 2</b>	<b>Möller, 2002 ; Stearns, 2001 ; Geys, 2006</b>
<b>Inhibition de la phagocytose</b>	<b>CB</b>	<b>0,39 µg/mm<sup>2</sup> ; 125-500 µg</b>	<b>Macrophages, J774-A1 ; J774-2</b>	<b>Lunborg, 1999, 2001, 2005 ; Möller, 2002, 2005 ; Renwick, 2001, 2004</b>
<b>Réponse inflammatoire et toxique</b>	<b>CB ; hématite ; polystyrène ; silicasol ; silice colloïdale ; SWCN ; TiO<sub>2</sub></b>	<b>1 µg/ml à 10 mg/ml 6 à 100 µg/cm<sup>2</sup></b>	<b>macrophage ; lignée Mono Mac 6 ; fibroblaste ; NHBE ; A549 ; HBEC ; C10 ; Calu-3 ; pneumocyte 2 ; MLE15 ; BEAS-2B ; HaCaT ; SHE ; CHO</b>	<b>Barlow, 2005; Beck-Speier, 2001, 2005; Brown, 2000, 2001, 2004; Donaldson, 1998; Geys, 2006; Gurr, 2005; Kendall, 2004; Kim, 2003, 2005; Lundborg, 1999, 2001, 2005; Möller, 2002, 2005; Penn, 2005; Rahman, 2002; Ramage, 2004a, 2004b; Reibman, 2002; Renwick, 2001, 2004; Shukla, 2000; Singal, 2005; Shvedova, 2003; Stearns, 2001; Stone, 2000; Tamaoki, 2004; Wilson, 2002; Wottrich, 2004; Uchino, 2002</b>

# Modèles ex vivo



<b>Effet</b>	<b>Type de particules</b>	<b>Niveau de dose</b>	<b>Modèle tissulaire</b>	<b>Références</b>
<b>Translocation</b>	<b>Iridium ; polystyrène ; TiO2</b>	<b>5 µg/ml ; 10<sup>7</sup> p/cm<sup>3</sup> ; 5,2 10<sup>12</sup> à 5,2 10<sup>14</sup></b>	<b>Poumon isolé ; explant trachéal</b>	<b>Mering, 2005 Hamoir, 2003 Nemmar, 2005 Churg, 1998</b>
<b>Réponse pro- inflammatoire</b>	<b>TiO2</b>	<b>500 µg/cm<sup>3</sup> 5 µg/ml</b>	<b>Explant trachéal ; biopsie intestinale</b>	<b>Churg, 1999; Powel, 2000</b>

# Modèles in vivo (inhalation)



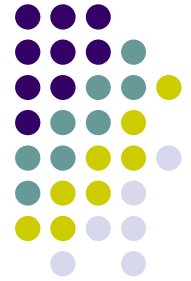
Effet	Type de particules	Niveau de dose	Modèle animal	Références
<p>déposition, translocation ; effet cardio- vasculaire ; Hyper réactivité bronchique ; réaction allergique ; inflammation ; inhibition prolifération cellulaire</p>	<p>Argent; Cadmium (oxide); CB; Fer; Fer (oxide); Iridium; Ni; Platine ; PTFE ; Sels d'ammonium ; TiO<sub>2</sub> ; Vanadium; Vanadium (oxide)</p>	<p>1µg/m<sup>3</sup> à 100 mg/m<sup>3</sup></p>	<p>Rat, souris, la</p>	<p>Gallagher, 2003; Kapp, 2004; Takenaka, 2001, 2004; Semmler, 2004; Harder, 2005; Bernudez, 2004; Barrett, 2003; Elder, 2000; Johnston, 1996, 2000; Zhou, 2003a, 2003b; Elder, 2004; Gilmour, 2004; Hext, 2005; Oberdörster, 2000, 2002, 2004; Hext, 2002; Baggs, 1997; Driscoll, 1996; Pinkerton, 2004; Casee, 2002; Kreyling, 2002</p>

# Modèles in vivo (injection intratrachéale)



Effet	Type de particules	Niveau de dose	Modèle animal	Références
<b>Inflammation ; oxydation ; sécrétion VEGF ; thrombose</b>	<b>CB; Co; Fullerene; Ni; Polystyrène; Silice colloïdale; SWCN; TiO<sub>2</sub></b>	<b>40 µg à 5 mg</b>	<b>Rat ; hamster ; souris</b>	<b>Brown, 2000; Brown, 2001; Chang, 2005; Dick, 2003; Duffin, 2002; Höhr, 2002; Kaewamatawong, 2005; Lam, 2004; Lambert, 2003a; Lambert, 2003b; Li, 1999; Nemmar, 1999, 2002b, 2003; Oberdöster E, 2004; Renwick, 2004; Tin-Tin- Win-Shwe, 2005; Warheit, 2004; Zhang, 1998</b>

# Effets respiratoires des nanoparticules (NTC, TiO<sub>2</sub>)



- Mise en évidence dans les études expérimentales *in vivo* et *in vitro* disponibles :
  - génération de stress oxydant,
  - effet pro-inflammatoire,
  - effet pro-thrombotique,
  - possibilité de survenue de fibrose pulmonaire, d'emphysème pulmonaire ou de dommages à l'ADN.
- Cependant, peu de données scientifiques sont disponibles dans la littérature.

# Nanoparticules et santé



- **Meilleure caractérisation de l'exposition aux NP et aux PUF**
  - Epidémiologie = PM 10 au mieux PM 2,5
  - Rôle des polluants absorbés (HAP, métaux solubles)
  - Rôle des polluants associés (gaz, autres particules)
  - Expression de la dose (masse, particules, surface)
  - Morphométrie (prise en compte des agrégats)
- **Face à la recrudescence de l'utilisation des NP dans des applications industrielles et médicales, il semble donc urgent :**
  - d'approfondir nos connaissances sur les effets biologiques potentiels ou avérés des NP sur la santé,
  - de mettre en place des mesures de prévention appropriées en milieu de travail et/ou en population générale, si cela s'avérait nécessaire.

# Nanoparticules et santé



## Conclusions

- **Beaucoup d'arguments pour affirmer que les nanoparticules insolubles et sans toxicité spécifique sont biologiquement réactives : Données suffisantes pour identifier un danger**
- **Données insuffisantes pour évaluer le risque chez l'Homme**
- **Principe de précaution (+++)**



# Bibliographie

- **Synthèse**

- Oberdoerster et al, *Environ Health Perspect* 2005; 113: 823–39
- Nel et al, *Science* 2006; 311: 622-7

- **Revue sur les nanotubes**

- Lam et al, *Crit Rev Toxicol* 2006; 36: 189-217
- Donaldson et al, *Toxicol Sci* 2006; 92: 5-22