

L'effet des nanoparticules sur la santé humaine

Quels effets sur la santé ?

Les nanoparticules (NP) et nanomatériaux (NM) faisant l'objet d'un essor assez récent, leurs effets sur la santé ne sont pas encore totalement élucidés. Mais de manière générale, il peut être établi que la toxicité des nanomatériaux va dépendre de :

- leurs propriétés physicochimiques : composition, traitement de surface, état physique, solubilité, caractère hydrophile, lipophile, ionisation ou charge électrique,

- leur concentration, taille et forme, ainsi que les possibilités d'agrégation ou d'agglomération,
- leur biopersistance dans les tissus.

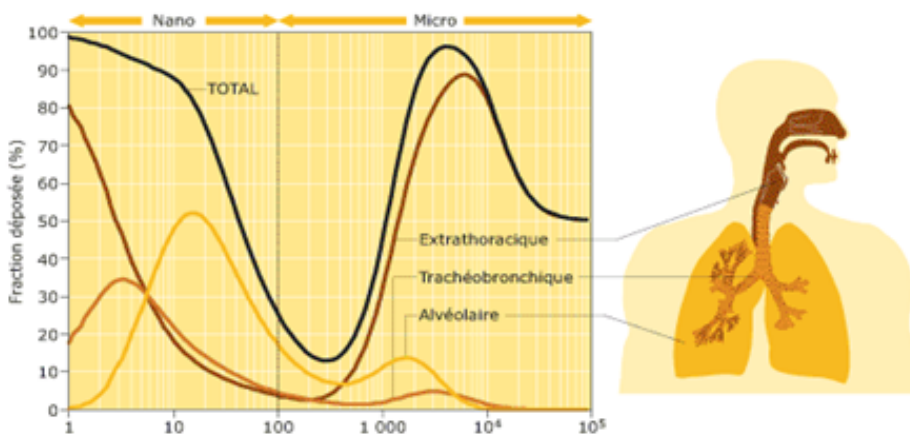
Cette lettre d'information doit permettre à tous ceux qui peuvent être concernés par un risque « nano » de faire le point sur les toxicités avérées et suspectées afin d'évaluer au mieux les risques pour les travailleurs exposés.

Absorption et comportement des NP dans l'organisme

D'une manière générale, la plupart des études publiées ces dernières années sur la toxicité des NP vont dans le sens de l'établissement de profils toxicologiques qui diffèrent de ceux connus pour les mêmes particules, étudiées sous une forme non nanométrique. Certaines spécificités découlent en effet du comportement particulier des NP dans l'organisme.

1. Absorption des NP

La voie respiratoire, principale voie de pénétration des NP dans l'organisme, est très étudiée. En fonction de leur taille, les NP se déposent différemment dans l'arbre pulmonaire (voir le schéma ci-dessous).



Source : dossier INRS - Nanomatériaux, nanoparticules, ce qu'il faut retenir.

Pourquoi cette lettre ?

Le réseau d'acteurs issu de l'action «nanoparticules» du PRST3¹ Bourgogne-Franche-Comté a pour rôle, au sein de leurs entités respectives mais aussi au-delà, d'établir une veille active sur le sujet, afin de disposer des informations les plus pertinentes pour la prévention de ce risque.

Ce réseau a souhaité partager cette veille en la transcrivant à travers une lettre d'information bisannuelle dont c'est le troisième exemplaire. Le sujet de cette présente lettre est concentré sur les effets sur la santé (effets avérés et suspectés).

¹ Le PRST3 (Plan Régional Santé au Travail n° 3) découle du « Plan National Santé au Travail 3 » qui constitue la feuille de route du Ministère du Travail en termes d'actions partenariales pour la préservation de la santé et la sécurité des travailleurs.

Lettre n° 1 : état des lieux sur la problématique des nanoparticules (02/2019).

Lettre n° 2 : repérage des nanoparticules (06/2019).

<http://bourgogne-franche-comte.direccte.gouv.fr/lettre-d-information-sur-les-nanoparticules>

Ainsi, les particules dont le diamètre est compris entre 10 et 100 nm se déposent principalement dans le poumon profond alors que les plus petites (<10 nm) ont la particularité de se répartir au niveau des voies aériennes supérieures.

Une fois inhalées, les NP ayant atteint la région alvéolaire traversent la barrière alvéolaire pour rejoindre la circulation générale ; les plus petites, localisées dans les voies aériennes supérieures, sont rejetées à l'extérieur (éternuement, mouchage) ou dégluties. Elles peuvent même, via le nerf olfactif, rejoindre directement le cerveau.

Concernant la voie cutanée, le risque de passage transcutané des NP ne peut être exclu mais de nombreuses incertitudes demeurent. Le passage transcutané des NP serait facilité par la présence de sueur ou de sébum, par les flexions répétées de la peau ou sur peau lésée.

Après ingestion, les NP se retrouvent dans le système gastro-intestinal avec une tendance à s'agglomérer en milieu aqueux (salive) ou acide (suc gastrique) et à s'individualiser en milieu basique (dans l'intestin).

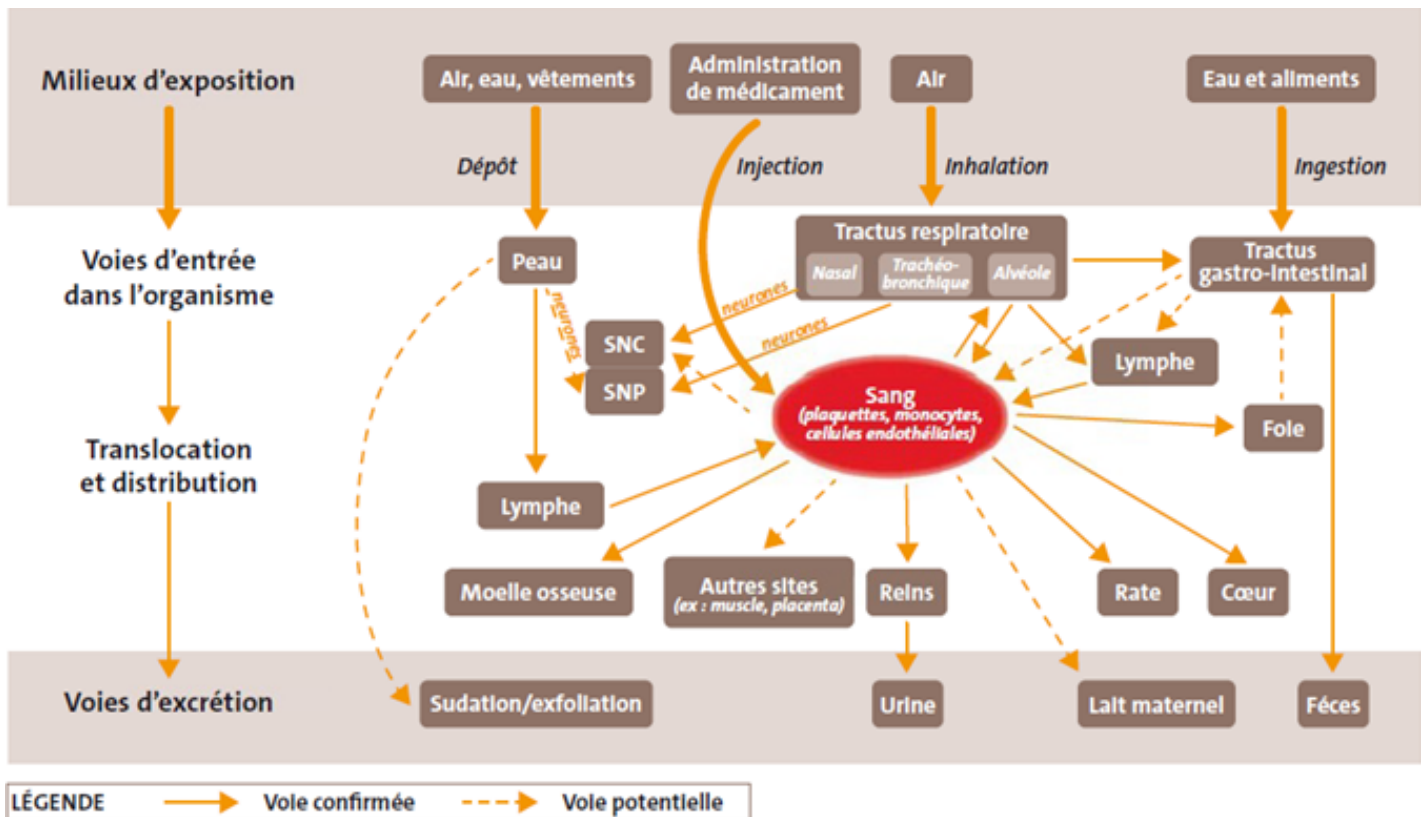
2. Comportement dans l'organisme

Les propriétés intrinsèques des NP leur confèrent des capacités de :

- ▶ diffusion à travers les barrières biologiques (barrières nasale, alvéolaire, intestinale, placentaire, hématoencéphalique...) ce qui est déterminant pour leur migration dans différents tissus (translocation) et leur distribution dans différents organes via la circulation sanguine et lymphatique.
- ▶ réactivités chimiques et biologiques importantes de par la surface totale développée, qui est inversement proportionnelle à leur taille. Ce paramètre aurait une grande incidence sur l'induction des réactions inflammatoires attribuées aux NP. Le stress oxydatif décrit pour certaines NP est également évoqué comme facteur impliqué dans les phénomènes d'inflammation et de mutagenèse.
- ▶ biopersistance et accumulation dans les organes par saturation des systèmes d'élimination biologique (clairance pulmonaire, phagocytose...).

Les processus d'élimination ou de dégradation des NP restent quant à eux encore mal connus.

Ce schéma résume la biocinétique des particules nanométriques :



Source : INRS – TP36 – Références en santé au travail – N° 160 – Décembre 2019.

Ainsi, le comportement spécifique des NP dans l'organisme leur octroie une identité toxicologique propre, dépendante de nombreuses caractéristiques physico-chimiques mais laisse présager une toxicité importante avec des effets respiratoires, cardiovasculaires ou encore neurologiques.

Les effets sur la santé des NP les plus étudiées

1. Les nanoparticules inorganiques¹ les plus étudiées

1.1 Le dioxyde de titane (TiO₂)

Selon le règlement (UE) 2020/217 du 04/10/2019, les poudres contenant 1 % ou plus de TiO₂ avec un diamètre ≤ 10 µm (incluant nécessairement les nanos) sont classées comme **cancérogène de catégorie 2** (mention de danger H351 (inhalation) : susceptible de provoquer le cancer par inhalation). L'étiquette des mélanges liquides ou solides contenant 1 % ou plus de ces particules doivent porter des mentions spécifiques indiquant un danger en cas d'inhalation des aérosols ou particules par l'apposition sur l'étiquette des phrases EUH211 ou EUH212.

Des effets génotoxiques sont également décrits in vitro en raison de sa capacité à générer des espèces réactives de l'oxygène (stress oxydatif) ou encore à induire l'apoptose des cellules (mort cellulaire programmée suite aux dommages créés dans la cellule). Des atteintes sur le développement du fœtus (passage de la barrière placentaire) chez le rat femelle ont été démontrées.

En complément des effets CMR, le TiO₂[Nano] contribuerait à des effets cardio-pulmonaires chez les travailleurs. Il est aussi suspecté de provoquer une augmentation des réponses aux allergènes respiratoires et d'augmenter les pathologies respiratoires chroniques.

1.2 Les oxydes de fer

Aucune preuve tangible d'un effet CMR chez l'homme n'a été apportée à ce jour (manque de données). L'oxyde de fer magnétisé nanoparticulaire a été impliqué dans des toxicités :

- ▶ cardiovasculaires (épaississement des parois),
- ▶ pulmonaires (inflammation, épaississement des tissus

pulmonaires et alvéolaires),

- ▶ cérébrales (par translocation directe à partir de la lame criblée de l'ethmoïde), induisant une dégénérescence cérébrale fibreuse réactionnelle et nerveuse (capacité réduite de répondre de façon appropriée au facteur de croissance des nerfs).

1.3 L'oxyde de zinc

L'oxyde de zinc [Nano] s'avère génotoxique in vitro suite au stress oxydatif généré dans les cellules. Cependant, les études sont contradictoires car une absence de toxicité est notée par les NP enrobées (filtre solaire dans les produits cosmétiques).

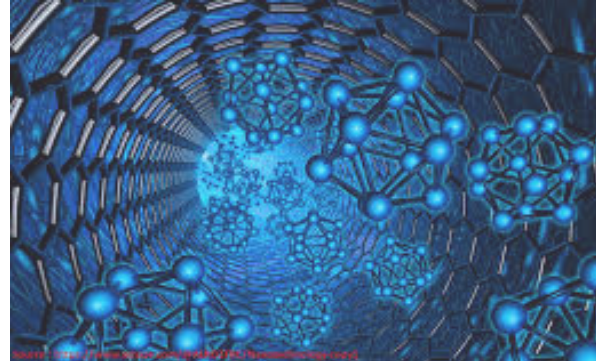
Des études in vivo, par voie intraveineuse, ont montré une modification des concentrations sériques des enzymes hépatiques laissant prétendre une toxicité hépatique potentielle.

Après exposition respiratoire, des études chez l'animal montrent une inflammation des poumons.

1.4 Conclusion

De nombreuses NP inorganiques (argent, dioxyde de silice, dioxyde de titane, oxyde de cérium, oxyde de zinc, aluminium, or, nickel, palladium etc...) font l'objet d'études pour évaluer leur toxicité et leur génotoxicité in vitro et in vivo, mais beaucoup de résultats demeurent contradictoires, ce qui rend l'estimation de leur dangerosité difficile à ce jour.

D'une manière générale, les réponses in vitro et in vivo observées impliquent majoritairement le stress oxydatif avec une génotoxicité potentielle ainsi que des réactions inflammatoires. Une toxicité d'organe (poumons, foie, rein, système nerveux, système cardiovasculaire...) est aussi souvent soupçonnée si elle n'est pas avérée.



Particules ultra-fines (PUF)

Les PUF sont caractérisées par un diamètre inférieur à 0,1 µm et peuvent donc être assimilées à des nanos pour les plus petites d'entre elles.

Elles sont :

- ▶ soit produites par l'Homme de façon non intentionnelle. Elles sont alors issues de certains procédés thermiques et mécaniques (fumées de soudage ou de projection thermique, émissions de moteurs à combustion)
- ▶ soit présentes naturellement dans notre environnement (fumées volcaniques, virus, ...)

En 2013, selon l'OMS⁽¹⁾, les preuves sont encore limitées quant aux effets sur la santé des PUF, bien que le potentiel de tels effets ait été jugé important.

Les études chez l'Homme indiquent des altérations de la santé :

- ▶ cardiovasculaire (rythme cardiaque, athérosclérose) par exposition à court terme,
- ▶ respiratoire (inflammation pulmonaire) sur le court terme,
- ▶ cardiovasculaire sur le long terme,
- ▶ neurologique (performances cognitives de l'enfant) sur le long terme.

Depuis, d'autres études ont confirmé ces effets sanitaires.

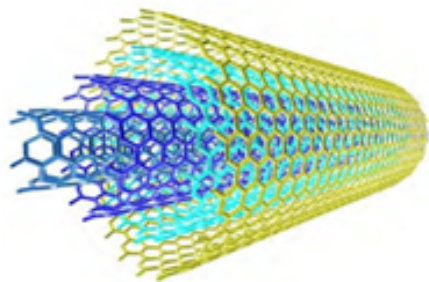
⁽¹⁾ REVIHAAP : review of evidence on health aspects of air pollution – revue de la littérature / des preuves sur les aspects sanitaires de la pollution de l'air, OMS 2013.

¹ Les NP inorganiques sont des NP dont le squelette chimique ne comprend pas de structure carbonée (ex : oxydes métalliques, métaux, quantum dots, ...).

2. Les nanoparticules organiques

Les NP organiques les plus étudiées sont les nanotubes de carbone, le noir de carbone et les fullerènes.

2.1 Les nanotubes de carbone (NTC ou CNT en anglais)



Selon le CIRC, la suspicion d'un effet CMR ne porte que sur une catégorie de nanotube multi-parois, le MWCNT-7, qui a été classé comme possible cancérigène pour l'homme (Groupe 2B). Les autres NTC sont considérés comme « inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'homme » (Groupe 3 du CIRC).

A noter cependant que la structure fibreuse et les propriétés biopersistantes des NTC rappellent celles de l'amiante qui pourrait se traduire en une toxicité similaire pouvant conduire à un cancer du poumon.

In vitro, les études réalisées décrivent une production d'espèces réactives de l'oxygène augmentant la mort cellulaire et les dommages causés à l'ADN. Toutefois, la méconnaissance de leur interaction avec le milieu biologique ne permet pas encore de conclure quant à leur génotoxicité. In vivo et au niveau respiratoire, sont rapportées des inflammations, notamment par formation de granulome et/ou fibrose, découlant de la phagocytose contrariée des macrophages (avec apoptose). Ces mêmes inflammations sont évoquées dans des études sur l'animal avec implantation sous-cutanée de NTC (création d'amas de NTC entourés de tissus fibreux).

2.2 Le noir de carbone

Dans les études in vivo (chez le rat notamment), des mutations génétiques ont été rapportées dans les cellules épithéliales alvéolaires. De plus, des études par inhalation

ou instillation intratrachéale à du noir de carbone ont mis en évidence une augmentation significative de tumeurs pulmonaires malignes et des lésions bénignes. Cet effet cancérigène serait dû à la surcharge des mécanismes de défense de l'organisme résultant d'une inflammation chronique.

Sur l'Homme, 2 études (* et **) corroborent les effets cancérigènes. Mais il semble que les études du CIRC (2020) ne le classe que 2B (cancérigène possible pour l'homme) et que les études qui ont suivi ne peuvent pas conclure à un lien causal entre noir de carbone et cancer chez l'homme.

Enfin, plusieurs études chez l'homme vont dans le sens de troubles fonctionnels respiratoires (obstructifs, voire restrictifs).

2.3 Les fullerènes



L'absorption de fullerènes donne lieu à une accumulation au niveau de la membrane nucléaire et dans le noyau des cellules. Au niveau du métabolisme de ces NP, le fullerène C60 peut diminuer l'activité enzymatique hépatique du glutathion in vitro chez l'humain. Lors de l'application des fullerènes sur la peau des souris, on relève, dans l'épiderme, une faible augmentation de l'activité des enzymes ayant un rôle dans la promotion des tumeurs.

Les études sur le rat mettent en évidence un épaissement des tissus pulmonaires et le développement de fibrose ; sur les reins on observe une augmentation significative de certains paramètres biochimiques sanguins (néphropathie) et des dommages oxydatifs au niveau de microsomes hépatiques.

Bibliographie chronologique

[Noir de carbone nano-structuré : vers une valeur limite d'exposition professionnelle](#)
Réf. : TC 168 – Références en santé au travail n° 161 – mars 2020.

[Particules de l'air ambiant extérieur - Effets sanitaires des particules de l'air ambiant](#)
Anses 08 2019.

[Particules de l'air ambiant extérieur - Effets sanitaires des particules de l'air ambiant](#)
Anses – 07-2019.

[Particules de l'air ambiant extérieur - Impact sur la pollution atmosphérique des technologies](#) - Anses 07 2019.

[Anses - BVS n° 32 Impacts des nanotubes de carbone sur la santé : relation structure effets inflammatoires](#) 10-2017

[Literature review on the safety of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens](#) : Australian Therapeutics goods administration - 2016

[Avis de l'Anses relatif à l'expertise concernant la mise à jour des connaissances sur l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux liés à l'exposition aux nano-particules d'argent](#), février 2015.

Current Intelligence Bulletin 65 : [Occupational exposure to carbon nanotubes and nanofibers](#) , NIOSH (2013)

Nanoparticules synthétiques. [Gestion adaptative des risques à la santé et à la sécurité des travailleurs](#) , IRSST, rapport R-798 (2013)

Anses : [Toxicité et écotoxicité des nanotubes de carbone](#). Note d'actualité - 2013

Current Intelligence Bulletin 63 : [Occupational exposure to titanium dioxide](#) NIOSH 2011

IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, [Carbon Black, Titanium Dioxide, and Talc](#), Volume 93 (2010)

BSI Nanotechnologies - [Part 3 Guide to assessing airborne exposure in occupational settings relevant to nano-materials](#). PD 6699-3- 2010

[Les effets sur la santé reliés aux nanoparticules](#), 2ème édition, IRRST, Rapport R-558 (2008)

L'administration de fullerènes chez les souris gestantes provoque des malformations au niveau de la tête et de la queue, une augmentation du volume de la tête, des anomalies de la flexion corporelle et 100 %

de mortalité (administration au 11ème jour de la gestation). Ces observations indiquent bien que ces NP traversent la barrière placentaire.

Conclusion

Les impacts sanitaires (toxicologiques et écotoxicologiques) des NP, qu'ils soient d'origine naturelle ou anthropique, sont encore mal connus, malgré l'émergence d'études de plus en plus ciblées.

Néanmoins, compte tenu de la réactivité des NP (surface de réaction extrêmement grande par unité de poids) et de la possibilité qu'offre leur taille réduite de traverser les organes, certains risques sont déjà démontrés, comme le développe cette lettre pour les produits les plus utilisés.

Pour les risques déjà documentés, ceux-ci s'avèrent déjà importants (CMR, effets cardiovasculaires, pulmonaires, hépatiques, placentaires, ...). Dès lors, il convient d'adopter une pratique de prévention adaptée à la nature de ces risques, prévention qui sera développée dans la lettre n° 4.

Mais la veille en vue d'acquérir de nouvelles connaissances doit être suffisamment active pour stabiliser les connaissances sur ces produits en essor et documenter ainsi l'évaluation des risques afin de mettre en place les moyens de prévention adéquats, notamment en tenant compte de voies de pénétration possibles.

HERVE-BAZIN B. Toxicité pulmonaire des particules ultra-fines (10-9), n° 4, 2006, pp. 59-68

Jean-Claude André : Environnement, risques et santé, 2005, vol. 4, n° 6, pp. 411-416.

Etude prospective sur les nanomatériaux. DIGITP - mai 2004

Human respiratory tract model for radiological protection CIPR Commission Internationale de Protection Radio-biologique – Pub 66 : 1994.

Mesothelioma with Disruption of the Tumor Suppressor Gene Cdkn2a - 2007

Curr Biol. 2017 Nov 6; Long-Fiber Carbon Nanotubes Replicate Asbestos-Induced 27 (21): 3302-3314.e6

SCCS/1489/12 Opinion on Zinc oxide (nano form) COLIPA S 76 - sept. 2012

Atmosphères des lieux de travail Particules ultrafines, nanoparticules et aérosols nanostructurés. Caractérisation et appréciation de l'exposition par inhalation ». ISO/TR 27628. Publication en cours, 65 p.

* et ** : Health Effects of Nanoparticles – Report R-589 - Second Edition

Glossaire

- ▶ CIRC : Centre international de recherche sur le cancer.
- ▶ CMR : Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique.
- ▶ ECHA : European Chemicals Agency (Agence européenne des produits chimiques).
- ▶ CLP : Classification, Labelling, Packaging. Le règlement CLP désigne le règlement n° 1272/2008 du Parlement européen relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques et des mélanges.
- ▶ ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

