

QUESTIONS OUVERTES

Les nanoparticules nuisent-elles au cerveau ?

Nous sommes de plus en plus exposés à des particules nanométriques produites par l'industrie. Or des expériences sur des animaux suggèrent que de telles nanoparticules risquent d'atteindre le cerveau et de lui être nocives.

Anna BENCSIK

La production mondiale de nanomatériaux – des matériaux comprenant des particules de taille nanométrique (10^{-9} mètre), ou nanoparticules – a été multipliée par dix entre 2002 et 2011. En à peine une décennie, les nanomatériaux sont passés de la recherche à la commercialisation. Les propriétés obtenues sont variées : transparence, légèreté, résistance, durabilité... Dès lors, ils sont intégrés dans de nombreux produits, issus de presque tous les secteurs. On trouve par exemple des nanoparticules dans les composants électroniques des téléphones portables, les bétons, les peintures, les emballages, les catalyseurs, les agents dépolluants, les pales d'éoliennes, certaines boissons... Ces nanoparticules peuvent être libres dans des poudres, en suspension dans un fluide (par exemple dans une sauce, une crème ou une peinture), ou piégées dans une matrice (de plastique, de verre, de béton, etc.).

Les nanomatériaux peuvent aider à répondre à de grands enjeux sociétaux, tels que la transition énergétique, et alimentent une industrie florissante, pourvoyeuse d'emplois. Cependant, ils sont soupçonnés de nuire à la santé, notamment au niveau cérébral. En s'appuyant sur les publications scientifiques cumulées depuis une dizaine d'années, il est aujourd'hui possible de faire un premier état des lieux sur la neurotoxicité potentielle des nanomatériaux.

Les nanomatériaux ne sont pas toujours faciles à tracer, mais il y a eu des progrès récents (voir l'encadré page 16). En France, depuis le 1^{er} janvier 2013, les industriels sont obligés de déclarer leur présence dans les produits. Ces données facilitent l'inventaire des nanoparticules introduites sur le territoire national, même si elles comportent des faiblesses. En outre, en Europe, la présence de nanoparticules doit obligatoirement être indiquée par un étiquetage pour les cosmétiques et les biocides (pesticides, désinfectants, etc.) depuis 2013. Cette obligation devrait être

nanomatériaux, ces derniers n'étant répan- dus que depuis une dizaine d'années. Pour évaluer leur dangerosité, on se fonde alors plutôt sur des expériences de laboratoire, réalisées *in vitro* sur des cellules isolées ou sur des organes mis en culture, ainsi qu'*in vivo* chez l'animal. Et ces expériences donnent quelques motifs d'inquiétude – même s'il faudra beaucoup d'études complémentaires pour évaluer précisément le danger pour la santé humaine.

De par leur petite taille, les nanopar- ticules pénètrent facilement dans l'organisme, après avoir été avalées, étalées sur la peau ou inhalées (quand elles sont mises en suspension dans l'air, par exemple par un procédé d'usinage). Plusieurs études ont révélé leur présence dans différents

AVALÉES, INHALÉES OU ÉTALÉES SUR LA PEAU, les nanoparticules pénètrent facilement dans l'organisme.

étendue aux produits du secteur alimentaire (nourriture, additifs, matériaux en contact avec les denrées alimentaires) en 2015.

Les études toxicologiques classiques ne semblent pas adaptées à l'évaluation de la toxicité des nanomatériaux. Il est en particulier difficile d'établir la relation entre dose et effet pour déterminer une exposition maximale autorisée, car l'effet dépend de nombreux paramètres autres que la concentration : taille des nanoparticules, morphologie, propen- sion à s'agréger, solubilité, etc. En outre, il est trop tôt pour qu'une étude épidémiolo- gique permette d'identifier un lien causal entre un signe de nocivité et l'exposition aux

organes. Ces travaux soulignent l'atteinte des voies respiratoires et cardio-vasculaires, en particulier dans le cadre d'une exposition professionnelle par inhalation. Les nanopar- ticules peuvent alors causer des inflammations ou des infections pulmonaires graves, ainsi que des pathologies respiratoires chroniques, telles que l'asthme ; certaines passent dans le sang et atteignent divers autres organes.

Très peu d'études se sont intéressées au cerveau. Pourtant, ce dernier est par- ticulièrement sensible à des stress tels qu'une hypoxie (un manque d'oxygène), une infection, une lésion mécanique ou une inflammation. Plusieurs protections



LA LÉGISLATION EUROPÉENNE IMPOSE d'indiquer par une étiquette la présence de nanoparticules pour plusieurs types de produits, tels que les cosmétiques et les biocides.

l'en prémunissent, notamment la barrière hémato-encéphalique, une couche de cellules et de protéines qui entourent les vaisseaux sanguins et les isolent du reste du cerveau, empêchant les agents pathogènes de s'y propager. En outre, les neurones se régénèrent très peu, ce qui accroît la vulnérabilité du cerveau en cas de lésion.

Les études réalisées fournissent tout de même déjà des données clés. Chez l'animal, le passage de nanoparticules dans le cerveau a été mis en évidence pour des nanoparticules de types variés (argent, oxydes de fer, iridium, carbone, polystyrène, etc.) et de tailles allant de 2 à 200 nanomètres (nm).

L'importance de cette pénétration est cependant très variable. Elle dépend de plusieurs paramètres, tels que la voie d'exposition (l'inhalation est la plus efficace), la taille (en moyenne, les particules les plus pénétrantes ont un diamètre moyen compris entre 30 et 60 nm) ou la forme (les nanosphères semblent plus nocives que les nanobâtons ou nanotubes, même si on ne comprend pas encore bien pourquoi). On peut aussi augmenter notablement le franchissement de la barrière hémato-encéphalique

en habillant les nanoparticules avec des molécules particulières, propriété que la nanomédecine cherche à exploiter pour acheminer des médicaments au cerveau, par exemple afin de traiter des tumeurs.

Les chemins vers le cerveau

Comment les nanoparticules arrivent-elles au cerveau ? Elles passent à la fois par la voie nerveuse et la voie sanguine. En 2004, l'équipe de Günter Oberdörster, à l'Université de Rochester aux États-Unis, a reconstitué le chemin emprunté lors d'une inhalation : dans son expérience, des nanoparticules de carbone 13 d'environ 35 nm pénétraient dans les terminaisons nerveuses tapissant l'épithélium olfactif (dans les fosses nasales), puis remontaient le long des prolongements neuronaux et entraient dans le cerveau *via* le bulbe olfactif. Des nanoparticules passent aussi par les poumons, en se répandant d'abord dans le sang puis en franchissant la barrière hémato-encéphalique. Certaines pourraient aussi se propager directement par les ter-

minaisons nerveuses sensorielles présentes au niveau des bronches, des bronchioles et des alvéoles pulmonaires, mais cela reste à prouver.

Dans le cas d'une ingestion, les études suggèrent que les nanoparticules pénètrent dans le cerveau après un passage préalable dans la circulation sanguine. Mais il est aussi possible qu'elles y entrent *via* les nombreuses terminaisons nerveuses qui tapissent l'appareil digestif. Quant à la voie cutanée, c'est la moins favorable à une pénétration dans le cerveau.

Examinons plus en détail comment les nanoparticules percent les barrières entre la circulation sanguine et le reste de l'organisme. Le franchissement des cellules dites endothéliales, qui isolent les vaisseaux sanguins de l'intestin, de la peau ou des poumons, met en œuvre un processus nommé transcytose : les nanoparticules traversent ces cellules à bord de petites vésicules, puis sont relâchées de l'autre côté. Ce même processus serait utilisé pour franchir la barrière hémato-encéphalique et passer dans le cerveau.

On l'a montré *in vitro* et *in vivo* chez la souris. En 2009, Anja Zensi, de l'Université Goethe à Francfort, et ses collègues ont ainsi injecté des nanoparticules fonctionnalisées (c'est-à-dire habillées de molécules particulières, qui facilitent leur pénétration) par voie intraveineuse à des rongeurs ; certaines de ces nanoparticules ont été détectées dans les cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique et dans les neurones respectivement 15 et 30 minutes après l'injection. En outre, si les nanoparticules

se contentaient de se glisser entre les cellules endothéliales, seules celles de taille inférieure à 4-6 nm pourraient atteindre le cerveau ; or on y a détecté des particules plus grosses.

Dans le cerveau, les nanoparticules peuvent pénétrer dans les cellules de tous types : on en a mis en évidence dans les neurones, les astrocytes (qui assurent diverses fonctions, fournissant par exemple des nutriments aux neurones) et les cellules microgliales (des cellules immunitaires qui protègent le système

nerveux des pathogènes). À l'intérieur de la cellule, les analyses au microscope électronique suggèrent que la capacité de pénétration des nanoparticules dépend principalement de leur taille et de leur habillage de surface, et que certaines s'insèrent dans tous les compartiments cellulaires. On en trouve par exemple dans le cytoplasme et dans le noyau.

Les nanoparticules peuvent alors avoir des effets sur la morphologie, le fonctionnement et la viabilité des cellules nerveuses. Par exemple, certaines expériences ont mis

en évidence une détérioration du cytosquelette cellulaire par les nanoparticules. De même, plusieurs études ont montré que les nanoparticules peuvent entraîner une augmentation du stress oxydatif (une fabrication par la cellule de molécules très réactives, qui oxydent et dégradent d'autres molécules) et des inflammations cérébrales. Ces deux phénomènes sont susceptibles d'endommager les neurones et d'accroître les maladies neurodégénératives, telles que les maladies d'Alzheimer ou de Parkinson. Les nanoparticules paraissent

Le difficile traçage des nanomatériaux

Plusieurs sources d'information fournissent une quantification approximative de la production de nanomatériaux et de l'importance de leur pénétration dans les produits de consommation courante.

LES DÉCLARATIONS DES INDUSTRIELS

La France est le seul pays au monde à avoir mis en place une déclaration obligatoire des nanomatériaux. Depuis le 1^{er} janvier 2013, les industriels doivent publier une déclaration sur un site Internet (www.r-nano.fr) dès lors qu'ils fournissent au moins 100 grammes de substances à l'état nanoparticulaire. Le dernier rapport de synthèse annuel recense 400 000 tonnes de telles substances mises sur le marché en France en 2013.

Ce recensement représente une avancée majeure, mais il comporte certaines faiblesses. Ainsi, l'argent nanométrique en est quasi absent, alors que c'est l'une des nanoparticules les plus utilisées selon d'autres estimations. Pour l'essentiel, il ne serait pas importé en tant que tel, mais déjà intégré aux produits, par exemple dans des appareils électroménagers. Or dans ce

cas, l'importateur n'est pas obligé de déclarer les nanomatériaux contenus dans son produit. En outre, ce recensement ne permet pas d'identifier précisément les produits commercialisés contenant les nanomatériaux déclarés. Des démarches ont été engagées à l'échelle européenne pour y remédier.

LES DONNÉES DU PEN

Le PEN (*Project in Emerging Nanotechnologies*) est un organisme américain qui inventorie des produits de consommation courante contenant des nanomatériaux. Sur le marché mondial, 54 produits ont été recensés en 2005, 803 en 2008 et 1628 en 2013, indiquant une croissance exponentielle.

Parmi les 1628 produits, 440 sont commercialisés en Europe, dont 32 en France. Ce nombre est sous-estimé, puisque selon un rapport de l'Anses, 246 produits ont été identifiés

en 2010 sur le marché français et 930 en 2013. Cette année-là, les produits contenant le plus de nanoparticules appartenaient aux domaines de la santé et du bien-être, de la maison et du jardin, de l'alimentation et des boissons, puis au secteur automobile.

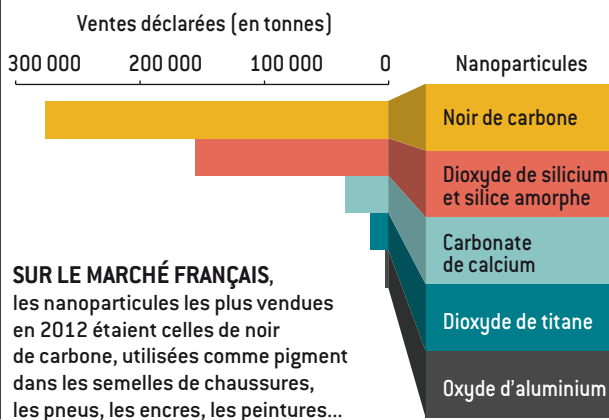
LES DONNÉES DES ASSOCIATIONS

Certaines associations, telles que Avicenn, mettent de nombreuses informations à disposition du public.

La difficulté est que les différentes estimations divergent parfois de plusieurs ordres de grandeur. Divers paramètres

l'expliquent, tels qu'une définition variable des nanomatériaux (dans celle établie par la Commission européenne en 2011, au moins la moitié des particules d'un matériau doivent présenter une ou plusieurs dimensions externes comprises entre 1 et 100 nanomètres pour que ce dernier soit qualifié de nanomatériau).

La terminologie et les estimations restent donc à harmoniser. En outre, il manque un site officiel d'informations français ou européen décrivant les produits déjà mis sur le marché, ainsi que toute l'actualité réglementaire, scientifique, technique et industrielle.



© Données issues du bilan 2013 des déclarations des industriels, disponible sur www.r-nano.fr