

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'accélérer 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.

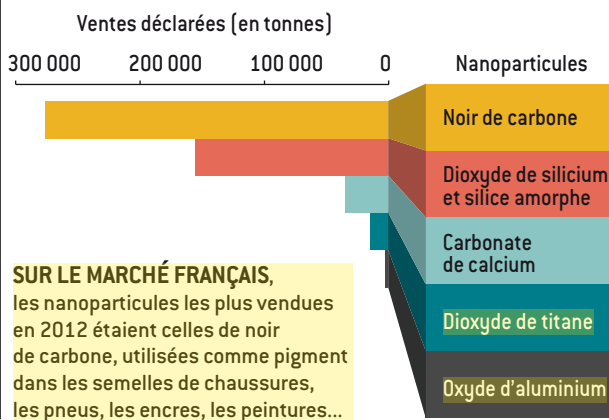
LES DONNÉES DES ASSOCIATIONS

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.



même capables d'entraîner l'apoptose (le suicide cellulaire) des neurones.

Des perturbations de l'activité électrique des neurones ont aussi été relevées, notamment à partir d'études sur des cultures d'hippocampe (une structure cérébrale) ou de neurones du cortex frontal de souris. L'activation de réseaux entiers était parfois inhibée. Or les fonctions de traitement et de transfert de l'information des neurones reposent sur leur activité électrique...

Les nanoparticules sont également susceptibles de perturber la synthèse de neurotransmetteurs (les molécules qui assurent la communication entre neurones). Seraient notamment affectées la dopamine et la sérotonine, deux neurotransmetteurs clefs dans la régulation du sommeil et de l'humeur, et qui ont de nombreuses autres fonctions. En 2013, notre équipe a montré chez la souris que cela peut se traduire par une baisse des capacités locomotrices.

Un impact sur les maladies d'Alzheimer et de Parkinson ?

Enfin, plusieurs expériences en tube à essai ont montré que les nanoparticules peuvent accélérer l'agrégation de certaines protéines formant des fibres dans les neurones ou autour. Ce serait en particulier le cas des protéines bêta-amyloïde et alpha-synucléine, qui s'agrègent respectivement dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Les nanoparticules pourraient alors entraîner ou accélérer ces maladies, ainsi que d'autres pathologies neurodégénératives. L'effet dépendrait de leur taille et de leur concentration. À une concentration aussi faible que 20 nanomoles par litre, des nanoparticules d'or de 10 nm de diamètre multiplient par trois la vitesse d'agrégation de l'alpha-synucléine dans un tube à essai.

On manque toutefois de données pour déterminer si cette concentration est représentative de celles qu'on pourrait trouver dans le cerveau humain. Chez l'animal, les quantités détectées dans le cerveau sont généralement très faibles par rapport aux autres organes, preuve de l'efficacité des

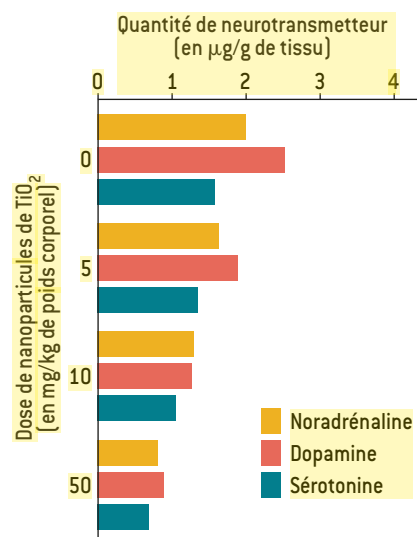
barrières physiologiques qui le protègent. Cependant, les observations *in vivo* restent peu nombreuses et ne couvrent qu'une courte période. Or quelques études suggèrent que les nanoparticules s'accumulent avec le temps, en particulier les nanoparticules métalliques. Celles-ci pourraient alors se révéler les plus délétères – et ce d'autant plus que des taux anormaux de métaux sont associés aux maladies neurodégénératives.

Le déclenchement de stress oxydant et d'inflammations cérébrales, ainsi que l'accélération de l'agrégation de protéines fibrillaires, suggèrent un impact potentiel sur les maladies neurodégénératives. Les travaux de l'équipe de Lilian Calderón-Garcidueñas, de l'Institut national de pédiatrie à Mexico, soutiennent cette hypothèse : des cas de maladies d'Alzheimer et de Parkinson chez des individus jeunes semblent liés à la présence de nanoparticules dans les polluants atmosphériques.

Au moment où l'usage des nanoparticules se généralise, les travailleurs comme les consommateurs se trouvent de plus en plus exposés. Dès lors, il convient d'évaluer de façon spécifique l'impact potentiel des nanoparticules sur le cerveau, en y mettant les moyens nécessaires. Sans attendre des études épidémiologiques, on devrait recourir à des modèles animaux reproduisant des scénarios d'exposition chronique prolongée, pour lesquels les données manquent. Aujourd'hui, de nombreux points restent à confirmer et à préciser, mais on sait déjà que les nanoparticules peuvent avoir divers effets nocifs, même en assez faible quantité.

De multiples informations pourraient aussi venir de la nanomédecine, qui a notamment identifié les voies d'entrée des nanomatériaux dans le cerveau et les paramètres physico-chimiques optimisant cette entrée. Plus généralement, tous les acteurs publics et privés liés au domaine des nanosciences doivent s'unir pour équilibrer au mieux le rapport bénéfices/risques inhérent à tout nouveau domaine.

Anna BENCsik est directrice de recherche au Laboratoire de Lyon de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).



CERTAINS NEUROTRANSMETTEURS, des substances qui assurent la communication entre neurones, se raréfient quand la concentration cérébrale de nanoparticules augmente. C'est ce qu'ont montré des expériences sur la souris, avec des nanoparticules de dioxyde de titane (TiO₂). La mémoire et les capacités locomotrices peuvent alors être affectées.

BIBLIOGRAPHIE

Avis et rapport de l'Anses relatifs à l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux - enjeux et mise à jour des connaissances, Anses, 2014.

A. Bencsik, Le cerveau est-il à l'abri d'un impact d'une exposition à des nanomatériaux ?, *Biologie Aujourd'hui*, vol. 208, pp. 159-165, 2014.

Y. D. Alvarez et al., Influence of gold nanoparticles on the kinetics of alpha-synuclein aggregation, *Nano Letters*, vol. 13, pp. 6156-6176, 2013.

K. Andrieux et P. Couvreur, Des nanomédicaments pour le cerveau, *Pour la Science*, n° 432, octobre 2013.