

Les effets à la santé
reliés aux nanoparticules

CLIQUEZ pour la mise à jour de ce rapport

**ÉTUDES ET
RECHERCHES**

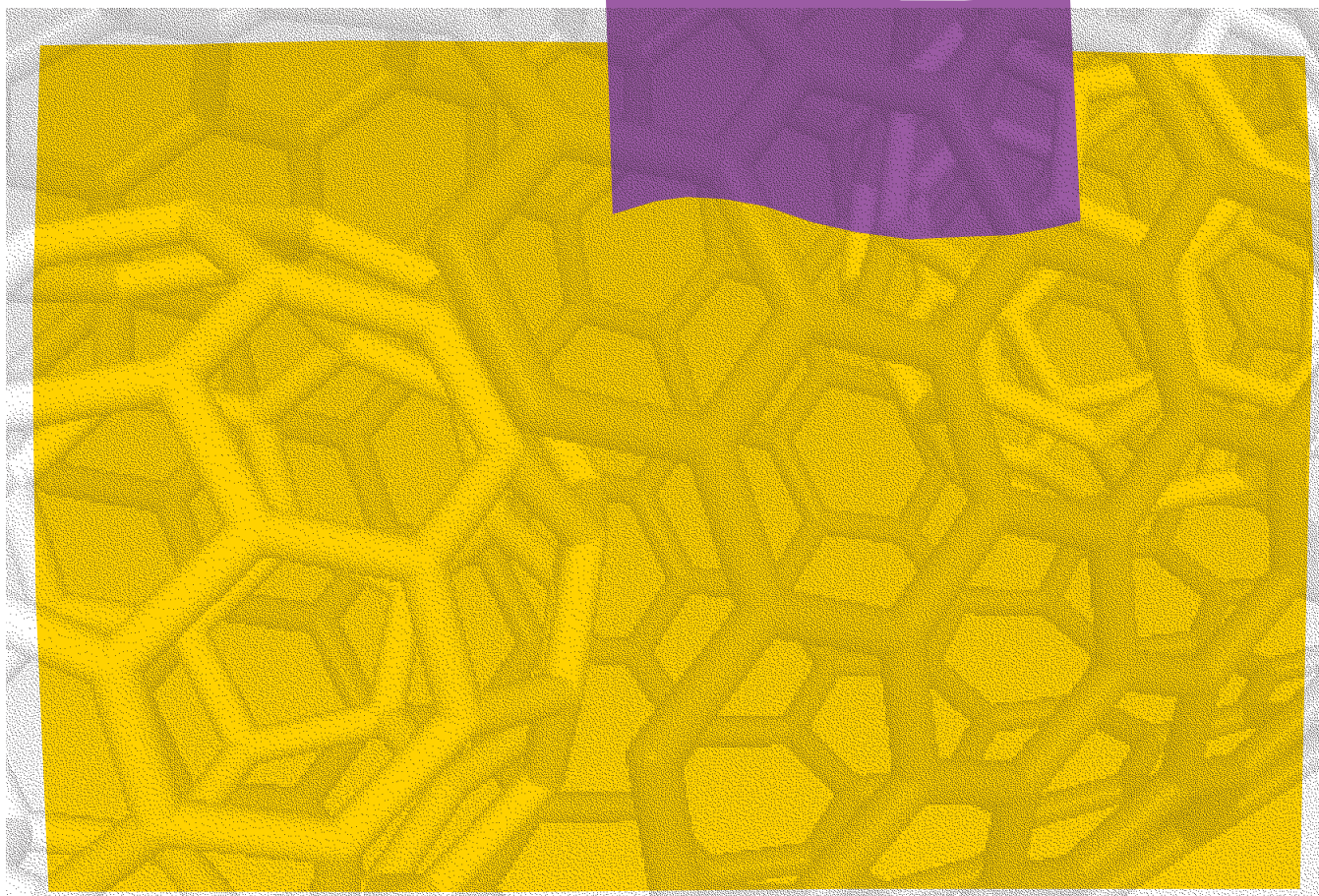
Claude Ostiguy
Gilles Lapointe
Mylène Trottier
Luc Ménard

Yves Cloutier
Michel Boutin
Monty Antoun
Christian Normand



R-451

RAPPORT





Solidement implanté au Québec depuis 1980, l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) est un organisme de recherche scientifique reconnu internationalement pour la qualité de ses travaux.

NOS RECHERCHES *travaillent pour vous !*

MISSION

- ▶ Contribuer, par la recherche, à la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles ainsi qu'à la réadaptation des travailleurs qui en sont victimes.
- ▶ Offrir les services de laboratoires et l'expertise nécessaires à l'action du réseau public de prévention en santé et en sécurité du travail.
- ▶ Assurer la diffusion des connaissances, jouer un rôle de référence scientifique et d'expert.

Doté d'un conseil d'administration paritaire où siègent en nombre égal des représentants des employeurs et des travailleurs, l'IRSST est financé par la Commission de la santé et de la sécurité du travail.

POUR EN SAVOIR PLUS...

Visitez notre site Web ! Vous y trouverez une information complète et à jour. De plus, toutes les publications éditées par l'IRSST peuvent être téléchargées gratuitement.

www.irsst.qc.ca

Pour connaître l'actualité de la recherche menée ou financée par l'IRSST, abonnez-vous gratuitement au magazine *Prévention au travail*, publié conjointement par l'Institut et la CSST.

Abonnement : 1-877-221-7046

IRSST - Direction des communications
505, boul. De Maisonneuve Ouest
Montréal (Québec)
H3A 3C2
Téléphone : 514 288-1551
Télécopieur : 514 288-7636
publications@irsst.qc.ca
www.irsst.qc.ca
Institut de recherche Robert-Sauvé
en santé et en sécurité du travail,
mars 2006

Les effets à la santé reliés aux nanoparticules

ÉTUDES ET RECHERCHES

Claude Ostiguy, Direction des opérations, IRSST
Gilles Lapointe, Répertoire toxicologique, CSST
Mylène Trottier, Proximeduc
Luc Ménard, Direction de la prévention inspection, CSST
Yves Cloutier, Hygiène du travail, IRSST
Michel Boutin, Services et expertises de laboratoire, IRSST
Monty Antoun, Centre de documentation, CSST
Christian Normand, NanoQuébec

RAPPORT

Avis de non-responsabilité

L'IRSST ne donne aucune garantie relative à l'exactitude, la fiabilité ou le caractère exhaustif de l'information contenue dans ce document. En aucun cas l'IRSST ne saurait être tenu responsable pour tout dommage corporel, moral ou matériel résultant de l'utilisation de cette information.

Notez que les contenus des documents sont protégés par les législations canadiennes applicables en matière de propriété intellectuelle.

Cliquez recherche
www.irsst.qc.ca



Cette publication est disponible
en version PDF
sur le site Web de l'IRSST.

Cette étude a été financée par l'IRSST. Les conclusions et recommandations sont celles des auteurs.

CONFORMÉMENT AUX POLITIQUES DE L'IRSST

**Les résultats des travaux de recherche publiés dans ce document
ont fait l'objet d'une évaluation par des pairs.**

RÉSUMÉ

Le domaine des nanoparticules et de la nanotechnologie constitue un créneau de recherche en pleine croissance¹. La recherche a déjà conduit à des percées significatives et plusieurs produits sont commercialement disponibles. Il est actuellement envisagé que le nombre de travailleurs québécois exposés, aussi bien aux niveaux de l'utilisation et de la transformation qu'au niveau de la production, va s'accroître au cours des prochaines années. La présente revue de littérature vise à déterminer si les nanoparticules représentent des risques pour la santé des travailleurs. Le format de présentation retenu a l'avantage de couvrir tous les aspects qui doivent être tenus en compte dans l'évaluation d'un risque toxique. Dans le cas des nanoparticules où les données toxicologiques ne sont que très partielles, ce format de présentation permet de prendre conscience de la portée et surtout des limites des informations actuellement disponibles.

Les propriétés toxicologiques reliées aux nanoparticules ont néanmoins fait l'objet de plusieurs études. Quoique celles-ci demeurent fragmentaires en ce qui concerne les divers aspects toxicologiques et la diversité des nanomatériaux qui ont été évalués, de nombreux effets délétères ont été mesurés, notamment chez l'animal. Les nanoparticules insolubles ou peu solubles sont les plus préoccupantes et plusieurs études ont démontré que certaines peuvent franchir les différentes barrières de protection des organismes vivants. Ainsi, ces nanoparticules inhalées peuvent se retrouver dans le sang en ayant franchi tous les mécanismes de protection respiratoire ou gastro-intestinale et se distribuer ainsi dans les différents organes et s'accumuler à certains sites spécifiques. Elles peuvent voyager le long des nerfs olfactifs et pénétrer directement dans le cerveau tout comme elles réussissent à franchir les barrières cellulaires. Ces propriétés, très étudiées en pharmacologie, pourraient permettre d'utiliser des nanoparticules organiques comme vecteurs afin d'acheminer des médicaments à des sites ciblés de l'organisme. Le corollaire, c'est que des nanoparticules indésirables pourraient se retrouver distribuées un peu partout dans l'organisme des travailleurs exposés. Or, plusieurs de ces nanoparticules ont démontré d'importants effets toxiques.

Une autre particularité des nanoparticules réside dans le fait que la toxicité semble reliée à leur surface. Il s'agit ici d'une différence majeure par rapport aux situations usuelles où la toxicité est normalement reliée à la masse de produit. Or, puisque les particules sont très petites, de faibles quantités, exprimées en masse, pourraient avoir des effets toxiques importants, compte tenu de leur importante surface. Ainsi, plusieurs études démontrent des effets toxiques beaucoup plus importants pour une même masse de nanoparticules que du même produit à plus forte granulométrie.

Les études disponibles ont démontré plusieurs effets chez l'animal en fonction du type de nanoparticules. Parmi ceux-ci, on a identifié des effets toxiques au niveau des reins, de la reproduction et de la génotoxicité. De plus, certaines particules causent des granulomes, de

¹ Le rapport IRSST « Les nanoparticules : connaissances actuelles sur les risques et les mesures de prévention en santé et en sécurité du travail » fournit une revue de littérature sur le développement des nanoparticules.

la fibrose et des réactions tumorales au niveau pulmonaire. C'est ainsi qu'une substance reconnue comme non toxique, le dioxyde de titane, démontre une importante toxicité pulmonaire lorsqu'elle est de dimension nanométrique. Des effets cytotoxiques ont également été rapportés.

Globalement, les données toxicologiques spécifiques aux nanoparticules demeurent insuffisantes à cause du faible nombre d'études, de la courte période d'exposition, de la composition différente des nanoparticules testées (diamètre, longueur et agglomération), de la voie d'exposition souvent non usuelle au milieu de travail, etc. Des études additionnelles (l'absorption, la translocation vers d'autres tissus ou organes, la biopersistance, la cancérogénicité, etc.) sont nécessaires afin d'évaluer le risque associé à l'exposition par inhalation et à l'exposition percutanée des travailleurs.

Les limitations des données actuellement disponibles sont d'autant plus importantes que la diversité, la quantité, la qualité, la production commerciale et l'utilisation des nanomatériaux disponibles augmenteront au fur et à mesure que de nouvelles applications seront développées. Actuellement, la science ne dispose pas de méthodologies permettant d'évaluer la toxicité de l'ensemble de ces nouveaux produits dans de courts délais et avec des coûts raisonnables.

Compte tenu des nombreuses inconnues reliées aux nanoparticules, à leurs effets potentiels sur la santé et aux risques documentés de toxicité des particules ultrafines chez l'homme, l'instauration de procédures strictes de prévention demeure la seule façon de prévenir tout risque de développement de maladies professionnelles. Ainsi, les populations potentiellement exposées aux nanoparticules doivent être prudentes et appliquer des mesures sécuritaires d'élimination à la source, de contrôle de l'exposition et de protection individuelle, aussi bien au niveau de la production que de la mise en œuvre et de l'utilisation de ces produits.

Le développement d'une expertise québécoise en nanotoxicologie devrait être encouragé et axé principalement sur l'étude des produits développés et importés au Québec, afin de conseiller et soutenir les divers intervenants en santé et en sécurité du travail, les entreprises ainsi que ceux concernés par la recherche et le développement des produits issus de la nanotechnologie.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	ii
1. INTRODUCTION.....	1
2. OBJECTIFS	6
3. MÉTHODOLOGIE.....	6
4. LES EFFETS DES FULLERÈNES SUR LA SANTÉ	7
4.1. La toxicocinétique.....	7
4.2. Les effets selon les voies d'exposition (administration)	8
5. LES EFFETS DES NANOTUBES DE CARBONE SUR LA SANTÉ.....	12
5.1 La toxicocinétique.....	12
5.2. Les effets selon les voies d'exposition (administration)	13
6. LES EFFETS DES NANOPARTICULES INORGANIQUES SUR LA SANTÉ.....	18
6.1. La toxicocinétique.....	18
6.2. Les effets selon les voies d'exposition (administration)	20
7. LES EFFETS DES NANOPARTICULES ORGANIQUES SUR LA SANTÉ.....	25
7.1. La toxicocinétique.....	25
7.2. Les effets selon les voies d'exposition (administration)	26
8. LES EFFETS DES NANOCAPSULES, NANOSPHERES ET NANOCOQUILLES SUR LA SANTÉ.....	28
8.1. La toxicocinétique.....	28
8.2. Les effets selon les voies d'exposition (administration)	29
9. LES EFFETS DES PUIITS QUANTIQUES SUR LA SANTÉ.....	30
9.1. La toxicocinétique.....	30
9.2. Les effets selon les voies d'exposition (administration)	31
10. LES EFFETS DES AUTRES NANOMATÉRIAUX SUR LA SANTÉ	33
11. DISCUSSION	34
12. CONCLUSION	40
13. BIBLIOGRAPHIE	41

1. INTRODUCTION

Un bilan de connaissances complet a été produit par notre équipe et porte sur les connaissances actuelles relatives aux types de nanoparticules, à leur synthèse et à leurs applications, aux risques à la santé et aux défis de l'évaluation de l'exposition. Sont également traités les aspects de contrôle et de prévention en santé et en sécurité du travail associés aux nanoparticules (Ostiguy *et al.*, 2006). Le chapitre de ce bilan de connaissances portant sur les risques à la santé se fonde en grande partie sur le présent document qui se concentre sur l'intégration des données de la littérature relatives à la toxicité des nanoparticules. Les nanoparticules sont produites de façon volontaire afin de développer de nouveaux matériaux qui présentent certaines propriétés spécifiques reliées à au moins une de leurs dimensions qui doit être de moins de 100 nanomètres (nm).

La littérature scientifique est relativement riche d'informations sur la toxicité des particules ultrafines, qui sont définies comme ayant un diamètre aérodynamique inférieur à 100 nm, mais qui, contrairement aux nanoparticules, sont plutôt des produits indésirables. Ces particules ultrafines sont souvent reliées à la pollution atmosphérique et proviennent alors principalement des produits indésirables formés lors de procédés de combustion, souvent à travers des procédés industriels. Les émissions de moteurs diesels, les fumées de soudage et les cendres volantes en sont des exemples.

Les informations sur la toxicité de ces produits de combustion, de mêmes dimensions que les nanoparticules, sont beaucoup plus nombreuses que sur les nouvelles nanoparticules. Il convient ici de résumer une partie de l'information disponible sur ces produits afin d'avoir une vue d'ensemble des connaissances actuelles relatives à la toxicité des particules de dimensions nanométriques.

Absorption et déposition pulmonaire des poussières ultrafines

Les poumons constituent la principale voie d'entrée des poussières dans l'organisme humain. Le dépôt des poussières le long de l'arbre pulmonaire varie considérablement en fonction de la granulométrie des poussières ultrafines et de leur comportement dans l'air. Normalement, pour les poussières plus grossières rencontrées dans les milieux de travail, la proportion des poussières se déposant dans les alvéoles augmente avec la diminution du diamètre de la particule pour atteindre une valeur maximale de l'ordre de 20 % pour des particules de 3 micromètres, puis ce pourcentage diminue graduellement par la suite. Cette situation a amené les hygiénistes et les médecins du travail à développer le réflexe que plus la particule est petite, plus elle se dépose profondément dans les poumons. Attention à ce vieux réflexe, la situation est tout à fait différente avec les nanoparticules !

La figure 1, tirée de Witschger et Fabriès (2005) et reproduite avec l'autorisation de l'Institut National de Recherche Scientifique en France (INRS), illustre le taux de déposition dans les différentes régions pulmonaires en fonction de la grosseur des particules. Cette figure illustre clairement qu'aucune particule de 1 nm de diamètre aérodynamique, soit 0,001 micromètre, n'atteint les alvéoles alors que 80 % se déposent au niveau du nez et du pharynx, les autres 20 % se situant dans la région de la trachée et des bronches. À cette dimension, la rétention des nanoparticules inhalées est de près de 100 %.

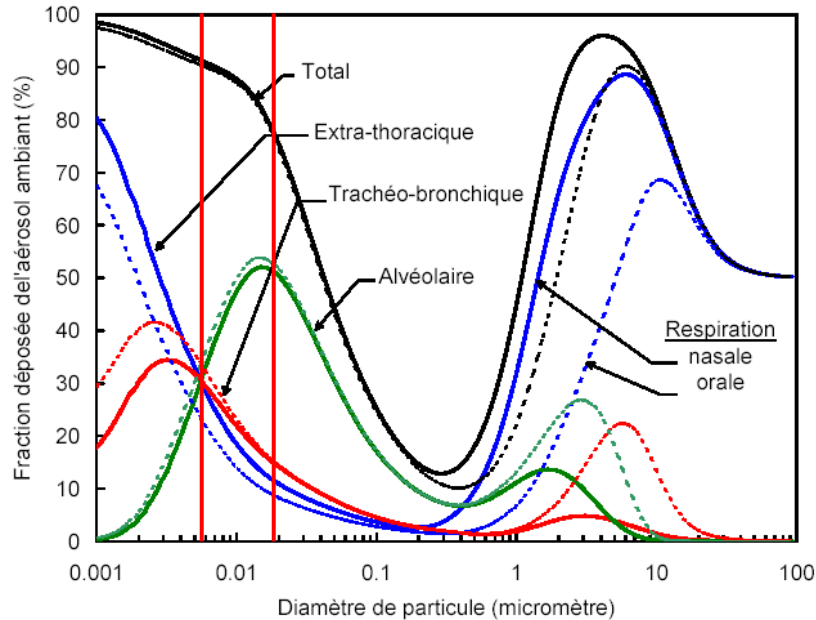


Figure 1 : Prédiction du dépôt total et régional des particules dans les voies respiratoires en fonction de la taille des particules (41). Reproduit avec autorisation de l'INRS-France.

En accroissant la dimension des particules à 5 nm (ligne verticale à gauche de 0,01 micromètre), 90 % de l'ensemble des particules inhalées sont retenues dans le poumon et celles-ci se déposent alors de façon relativement uniforme dans les trois régions. L'absorption pulmonaire totale de particules de 20 nm (seconde ligne verticale, à droite de 0,01) diminue à 80 % mais plus de 50 % des particules de l'ordre de 20 nm se déposent au niveau des alvéoles. Cela signifie donc que 20 % des particules inhalées pénètrent dans le poumon mais ressortent de celui-ci lorsque l'on exhale. La granulométrie des particules a donc un impact majeur sur le site de dépôt pulmonaire (Witschger et Fabriès 2005 ; Oberdörster 2005b). Dans plusieurs procédés de fabrication de nanoparticules, la granulométrie peut également varier beaucoup en fonction de l'étape où en est rendue la production. Pour comprendre le comportement des poussières et les phénomènes d'aggrégation, il est recommandé de consulter le rapport IRSST (Ostiguy *et al.*, 2006).

Les trois régions pulmonaires représentent de très importantes différences de surface où les particules peuvent se déposer. Ainsi, même si la masse de particules ultrafines de 20 nm qui se déposent dans la région alvéolaire représente plus de 50 % de la masse totale, la concentration de poussières déposées, exprimée par unité de surface dans le poumon, sera tout de même plus de 100 fois supérieure dans la région nasale et plus de 10 fois supérieure dans la région de la trachée et des bronches (Oberdörster, 2005b). Ces différences au niveau de la distribution des poussières dans les poumons pourront avoir des conséquences importantes sur les effets à la santé des particules ultrafines inhalées et sur les mécanismes d'élimination impliqués (Kim et Jaques, 2000 ; Schiller *et al.*, 1988 ; Jacques et Kim, 2000 ; Daigle *et al.*, 2003 ; Oberdörster, 2005a, 2005b ; Zhang *et al.*, 2005b).

L'élimination des poussières déposées dans les poumons

L'organisme humain dispose de différents mécanismes de défense pour éliminer ces corps étrangers indésirables. Deux procédés sont impliqués : la dissolution chimique pour les particules solubles et la translocation physique, c'est-à-dire le transport d'un endroit à un autre, pour les particules insolubles ou peu solubles. Les poussières ultrafines solubles agiront au site de la solubilisation et ne seront pas traitées ici, les effets étant très variables en fonction de la composition des poussières.

Par la translocation, les particules insolubles ou peu solubles déposées dans l'arbre pulmonaire sont éliminées du système respiratoire en les transportant ailleurs dans l'organisme. Les particules les plus grosses qui se déposent normalement dans les parties supérieures des poumons, principalement au niveau de la trachée et des bronches, sont éliminées par le mécanisme d'ascenseur mucociliaire où les muqueuses de la trachée et des bronches sont recouvertes de cellules ciliées qui forment un ascenseur et repoussent le mucus contenant les particules vers le système digestif. C'est normalement un mécanisme efficace qui élimine les particules en moins de 24 heures, même les particules ultrafines (Kreyling *et al.*, 2002).

Au niveau alvéolaire, les macrophages vont prendre charge des particules insolubles par un mécanisme de phagocytose où les macrophages vont entourer les particules, les digérer si elles le peuvent et se diriger lentement vers l'ascenseur mucociliaire pour leur élimination. Ce processus est relativement lent et démontre une demi-vie d'environ 700 jours chez l'homme (Oberdörster, 2005b). L'efficacité de la phagocytose est par contre fortement dépendante de la forme et de la grosseur de la particule. Plusieurs études semblent démontrer que les particules ultrafines non agglomérées déposées dans les alvéoles ne sont pas phagocytées de façon efficace par les macrophages, ceux-ci étant par contre très efficaces dans le domaine de un à trois micromètres, donc pour des particules beaucoup plus grosses (Tabata et Ikada, 1988 ; Green *et al.*, 1998).

La prise en charge peu efficace des poussières ultrafines par les macrophages peut conduire à une importante accumulation de particules si l'exposition est poursuivie ainsi qu'à une plus grande interaction de ces particules avec les cellules épithéliales des alvéoles. Des études ont démontré que certaines particules ultrafines peuvent traverser l'épithélium et rejoindre les tissus interstitiels (Oberdörster *et al.*, 1992, 2000 ; Kreyling et Scheuch, 2000). Ce phénomène semble plus important chez des espèces supérieures tels le chien et le singe comparativement aux rongeurs (Nikula *et al.*, 1997 ; Kreyling et Scheuch, 2000). Une fois l'épithélium franchi, une fraction des particules pourra rejoindre les nodules lymphatiques.

Pour les particules ultrafines de dimensions nanométriques, il est maintenant reconnu que deux autres mécanismes contribuent à diminuer la concentration de particules dans les poumons (Oberdörster, 2005a, 2005b). Les particules ultrafines peuvent franchir les organes extra-pulmonaires via la circulation sanguine. De plus, certaines particules peuvent être transportées le long des axones des nerfs sensitifs vers le système nerveux central. Ces deux mécanismes pourraient jouer un rôle majeur dans le développement de certaines maladies cardiaques ou du système nerveux central mais ces phénomènes demeurent à être clairement démontrés chez l'homme (Oberdörster, 2005a, 2005b). Katz *et al.* (1984) ont décrit le transport neuronal du nez vers le cerveau pour des microsphères de 20 à 200 nm. L'inhalation de particules de carbone radiomarquées de 35 nm a conduit à une accumulation significative dans le bulbe olfactif de rats sept jours après exposition. Plusieurs études ont permis de démontrer que dans le cas d'exposition de rats à des poussières ou à des fumées de soudage contenant du manganèse, une fraction du manganèse pouvait franchir la barrière hémato-encéphalique en circulant directement du nez au

cerveau par les nerfs olfactifs, permettant ainsi au manganèse de s'accumuler au cerveau. De telles études ont également été réalisées sur divers métaux solubles et ont conduit aux mêmes conclusions (Tjalve et Henriksson, 1999 ; Brenneman *et al.*, 2000 ; Dorman *et al.*, 2002 ; Ostiguy *et al.*, 2003, 2005; Salehi, 2005). Chez l'homme, il est clairement démontré que le manganisme est relié à l'accumulation de manganèse au cerveau quoique le mécanisme exact de cette accumulation ne soit pas démontré (Ostiguy, 2003, 2005).

Les effets des poussières ultrafines

Plusieurs maladies pulmonaires reliées aux fines poussières en milieu de travail sont connues depuis longtemps : pneumoconiose (silicose, amiantose), cancer pulmonaire, fièvre du soudeur, asthme professionnel, béryllose, etc. Donaldson (2005) dresse un bilan des connaissances actuelles dans le domaine. Au niveau pulmonaire, il apparaît clairement que la toxicité est reliée au stress oxydatif causé par la présence de métaux de transition, d'une fraction organique ou par une très haute surface spécifique des poussières déposées. Ce stress oxydatif peut conduire à l'activation de cellules épithéliales. La section sur les fullerènes permettra de constater que des effets toxiques de ces nouvelles molécules sur les cellules sont également reliés à un mécanisme de stress oxydatif.

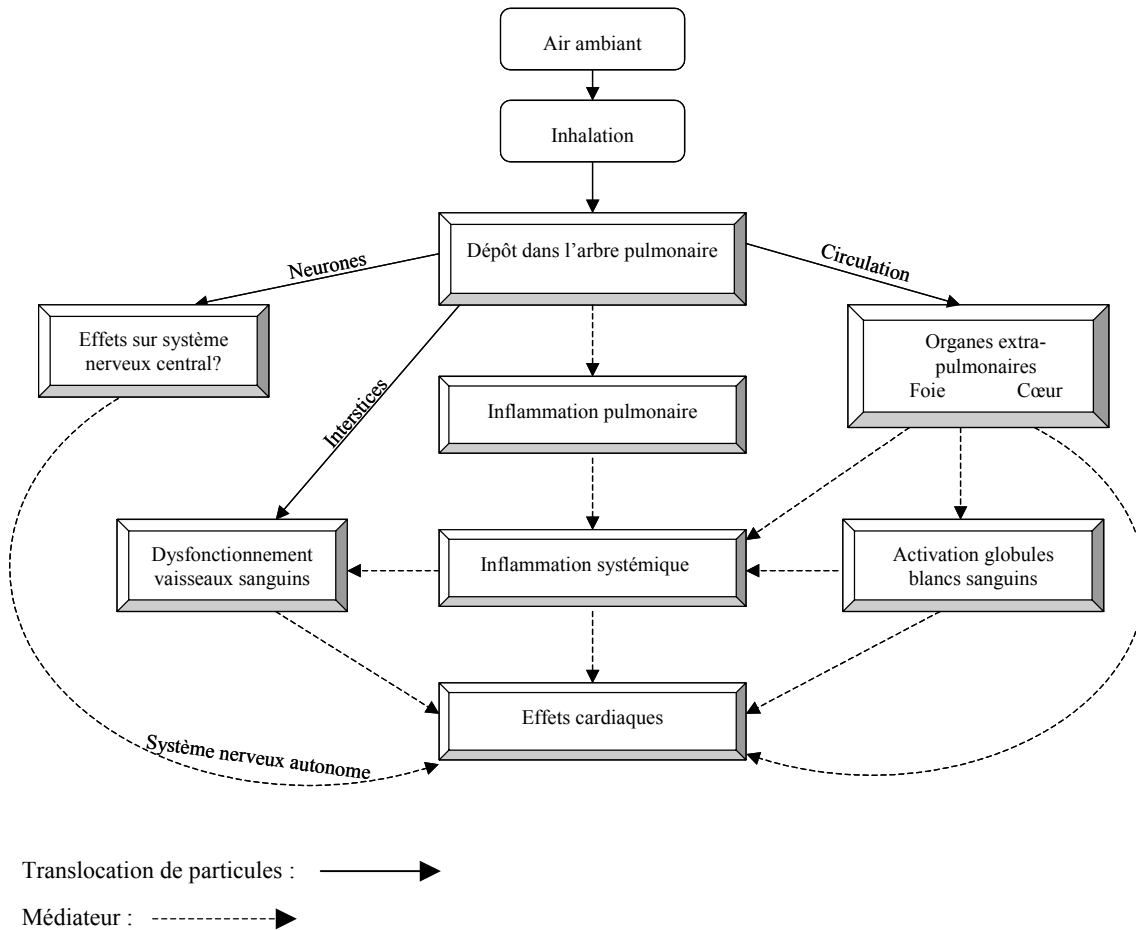
Des études animales sur des particules ultrafines ont démontré de l'inflammation pulmonaire avec changement histopathologique et une translocation des particules vers des tissus extra-pulmonaires. La translocation de particules inhalées ultrafines dans la circulation sanguine pourrait affecter la fonction endothéliale et promouvoir la thrombose et d'autres problèmes du système sanguin dont une coagulation sanguine accrue (Nemmar *et al.*, 2002a ; Elder *et al.*, 2000, 2002, 2004 ; Zhou *et al.*, 2003 ; Kreyling *et al.*, 2002). Ce phénomène a été démontré chez le hamster (Nemmar *et al.*, 2002b, 2003) mais la situation chez l'homme demeure ambiguë.

Chez l'homme, au niveau cardio-vasculaire, des études épidémiologiques de même que des études sur volontaires, ont démontré que le niveau de particules inhalées a des effets directs sur la physiologie cardiovasculaire avec des altérations du rythme cardiaque et du diamètre artériel. D'ailleurs, plusieurs études épidémiologiques (Wichmann *et al.*, 2000 ; Peters *et al.*, 1997, Penntinen *et al.*, 2001, Pekkamén *et al.*, 2002) ont trouvé une relation directe entre l'exposition aux poussières ultrafines, de dimensions nanométriques, et des effets respiratoires et cardio-vasculaires. Des relations significatives ont été établies dans plusieurs études épidémiologiques et ont démontré qu'une augmentation du niveau de pollution de l'air en fines particules, provenant principalement des émissions de véhicules, conduisait à un accroissement de la morbidité et de la mortalité de populations plus fragiles aux problèmes respiratoires et cardiaques (Bruske-Hohlfeld *et al.*, 2005). Des études cliniques contrôlées en laboratoire ont démontré une déposition des poussières ultrafines tout le long de l'arbre pulmonaire, le tout accompagné de problèmes cardiovasculaires (Daigle *et al.*, 2003 ; Brown *et al.*, 2002 ; Pietropaoli *et al.*, 2005 ; Oberdörster, 2005a, 2005b). Des études chez des mineurs du charbon exposés à des poussières ultrafines ont démontré l'accumulation de telles poussières au niveau du foie et de la rate (Donaldson, 2005). L'accumulation était plus élevée chez les mineurs démontrant des problèmes pulmonaires sévères, suggérant ainsi que des poumons endommagés ou avec d'importants dépôts favorisent le passage des particules ultrafines vers le système sanguin.

Donc, les poussières ultrafines, de mêmes dimensions que les nanoparticules, pénètrent principalement dans l'organisme via l'inhalation et se déposent dans les poumons, une partie pouvant se distribuer directement au cerveau via les nerfs olfactifs. Les poumons ne réussissent pas nécessairement à éliminer ces particules indésirables qui causent alors de l'inflammation pulmonaire qui peut conduire au développement de certaines maladies pulmonaires spécifiques à

la nature des poussières les ayant causées. De plus, ces très fines poussières peuvent franchir les différentes barrières de protection pulmonaire, atteindre le système sanguin et être distribuées dans toutes les parties du corps où elles pourront causer des dommages de différentes natures. Oberdörster (2005b) résume les effets sur l'organisme de l'inhalation de poussières ultrafines de dimensions nanométriques. Les particules qui ont subi une translocation peuvent alors induire divers dommages dans différentes parties de l'organisme. La figure 1 résume les effets potentiels des particules ultrafines inhalées.

Figure 1 : Effets potentiels des particules ultrafines inhalées (Reproduit avec permission du Dr Gunter Oberdörster, 2005b).



De nombreux organismes internationaux sont préoccupés par les risques à la santé reliés aux nanoparticules. Parmi les documents préparés pour ces organismes et disponibles, on peut retrouver Aitken *et al.* (2004), Arnall (2003), Bodegal *et al.* (2003), Bordé *et al.* (2002), Christiansen (2004), Commission européenne (2004), Dreher (2003), Durrenberger *et al.* (2004), Feigenbaum *et al.* (2004), Health and Safety Executive, (2004), Hoet *et al.* (2004b), Lamy (2005), Malsch *et al.* (2004), Mark D (2005), Morrison *et al.* (2003), Oberdörster *et al.* (2000), Royal Society and Royal Academy of Engineering (2004). Le présent rapport vise à regrouper les informations actuellement disponibles sur le sujet en les présentant par type de nanoparticules à partir de l'étude des articles originaux.

2. OBJECTIFS

Ce rapport vise à résumer et à classifier les articles originaux répertoriés dans la littérature scientifique jusqu'en décembre 2004 et portant sur l'étude de la toxicité des nanoparticules synthétisées dans un objectif d'utilisation en nanotechnologie. Quelques articles 2005 sont intégrés. Le contenu est utilisé dans l'élaboration du chapitre 6 du bilan des connaissances portant sur « *Les nanoparticules : connaissances actuelles sur les risques et les mesures de prévention en santé et en sécurité du travail* » et produit par notre équipe (Ostiguy *et al.*, 2006).

3. MÉTHODOLOGIE

L'identification des articles dans les revues avec comités de pairs et portant sur la toxicité des nanoparticules a été réalisée à partir d'une analyse de la littérature scientifique via les approches couramment utilisées pour ce type de recherche dans différentes bases de données par l'informathèque de l'IRSSST et le centre de documentation de la CSST. La littérature est couverte de façon exhaustive jusqu'à la fin de 2004 et quelques articles parus en 2005 ont également été intégrés à cette synthèse de connaissances. Parmi les principales bases de données et moteurs de recherche consultés, il convient de mentionner MedLine, Toxline, PubMed, Inspec, Copernic, Embase, Ntis, Ei, Compendex, SciSearch, Pascal, Alerts, Teoma et Scirus. Afin de couvrir un spectre aussi large que les nanomatériaux, les mots-clés suivants ont été utilisés : nanotechnology, nanotechnologie, nanoparticules, nanoparticules, nanomatériaux, nanomaterials, nanotoxicity, nanotoxicité, fullerènes, fullerenes, nanotubes, quantum dots, puits quantiques, nanocristaux, drug delivery, ultrafine particles, nanomedicine et nanomédecine.

Le contenu des différents articles a été résumé et, dans la plupart des cas, une analyse comparative de différents articles portant sur un même aspect n'a pu être réalisée, compte tenu du peu d'informations actuellement publiées et disponibles.

De nombreuses publications portaient sur l'utilisation biopharmacologique des nanomatériaux à des fins thérapeutiques ou diagnostiques. Bien que ces études nous renseignent sur plusieurs aspects de la toxicologie de certains nanomatériaux, l'intégration et la généralisation de ce matériel doivent être faites avec prudence. En effet, ces nanomatériaux sont développés dans une perspective de traitement ou d'investigation diagnostique, précisément pour ne pas produire de toxicité pour l'humain. Lorsque des publications portaient sur des aspects toxicologiques qui semblaient particulièrement pertinents à notre recherche, nous les avons incluses. Les études retenues demeurent aussi utiles pour l'évaluation du risque des travailleurs du secteur industriel biopharmaceutique.

4. LES EFFETS DES FULLERÈNES SUR LA SANTÉ

Les fullerènes sont des cages sphériques contenant de 28 à plus de 100 atomes de carbone. La forme la plus étudiée, synthétisée pour la première fois en 1985 (Kroto *et al.*), contient 60 atomes de carbone, le C₆₀ (Holister *et al.*, 2003). C'est un ballon creux constitué de pentagones et d'hexagones de carbone interreliés, à l'image d'un ballon de soccer (Holister *et al.*, 2003; Hett, 2004). Les fullerènes constituent une nouvelle classe de matériaux démontrant des propriétés uniques. Ils peuvent être soumis à des pressions extrêmes et retrouver leur forme originale lorsque la pression est relâchée. Non modifiées, ces molécules ne se combinent pas entre elles. Par contre, lors de la fabrication de fullerènes, certains atomes de carbone peuvent être remplacés par d'autres atomes et former des molécules qui peuvent se lier, produisant ainsi un matériau dur mais élastique. On peut modifier la composition chimique en surface et y greffer différentes chaînes organiques ou les incorporer à des nanotubes de carbone (voir chapitre 5). Les fullerènes étant des structures vides aux dimensions semblables à plusieurs molécules biologiquement actives, ils peuvent être remplis de différentes substances et trouver ainsi différentes applications (Holister *et al.*, 2003).

4.1. La toxicocinétique

4.1.1 L'absorption

Aucune donnée

4.1.2. La distribution

4.1.2.1. L'exposition par inhalation

Aucune donnée

4.1.2.2. L'exposition cutanée

Aucune donnée

4.1.2.3. L'exposition par ingestion

Aucune donnée

4.1.2.4. L'exposition par d'autres voies

Rajagopalan *et al.* (1996) ont étudié la pharmacocinétique d'un fullerène soluble dans l'eau, le p,p'-bis(2-aminoethyl)-diphenyl-C₆₀, administré par voie intraveineuse chez le rat (15 et 25 mg/kg). L'injection de 25 mg/kg a causé le décès des deux rats testés en 5 minutes. Chez cinq autres rats, une dose de 15 mg/kg n'a entraîné aucun décès et a permis de mettre en évidence une liaison aux protéines plasmatiques supérieure à 99 %, une distribution tissulaire et l'absence d'un mécanisme de clairance rénale.

Tsuchiya *et al.* (1996) ont montré que le C₆₀ se distribue dans tout l'embryon et le sac vitellin de la souris 18 heures après l'injection, donc qu'il traverse la barrière placentaire (administration intra-péritonéale, 50 mg/kg ; jour 18 de la gestation).

Une étude préliminaire faite par Moussa *et al.* (1997) a permis de montrer que le fullerène C₆₀ pouvait être détecté dans le sang, le foie et la rate chez des souris un, deux et six jours après une injection intrapéritonéale (0,5 mL/20 g).

4.1.2.5. *In vitro*

Aucune donnée

4.1.3. Le métabolisme

Le fullerène C₆₀ peut diminuer l'activité enzymatique hépatique du glutathion (glutathione-S-transférase, glutathione peroxydase et glutathione réductase) *in vitro* chez l'humain (foie provenant d'une autopsie), les souris et les rats (Iwata *et al.*, 1998).

4.1.4. L'excrétion

Rajagopalan *et al.* (1996) ont étudié la pharmacocinétique d'un fullerène soluble dans l'eau, le p,p'-bis(2-aminoethyl)-diphenyl-C₆₀, administré par voie intraveineuse chez le rat (15 et 25 mg/kg). Les auteurs ont rapporté l'absence d'un mécanisme de clairance rénale.

4.2. Les effets selon les voies d'exposition (administration)

4.2.1. L'exposition par inhalation

Aucune donnée

4.2.2. L'exposition cutanée

4.2.2.1. Les effets sur les organes

Aucune donnée

4.2.2.2. Les effets immunologiques et allergiques

Aucune donnée

4.2.2.3. Les effets sur la reproduction

Aucune donnée

4.2.2.4. Les effets sur le développement

Aucune donnée

4.2.2.5. Les effets génotoxiques

Aucune donnée

4.2.2.6. Les effets cancérogènes

Il n'y a pas eu d'effet sur la synthèse d'ADN lors de l'application de fullerènes C₆₀ sur la peau de souris, mais une faible augmentation de l'activité de l'ornithine décarboxylase (enzyme ayant un rôle dans la promotion des tumeurs) a été notée dans l'épiderme (Nelson *et al.*, 1993). De plus, aucune augmentation des tumeurs cutanées n'a été observée lors d'une étude subchronique d'initiation et de promotion de la cancérogenèse.

4.2.2.7. Les effets cellulaires et humoraux

Aucune donnée

4.2.3. L'exposition par ingestion

Chen *et al.* (1998) ont effectué une étude de la toxicité aiguë et subaiguë du C₆₀ polyalkylsulfonate chez le rat. Aucune mortalité n'a été observée lors d'un essai de détermination de la DL₅₀ par la voie orale (0 et 2500 mg/kg).

4.2.4. L'exposition par d'autres voies

4.2.4.1. Les effets sur les organes

4.2.4.1.1. Les effets sur la peau et les muqueuses

Aucune donnée

4.2.4.1.2. Les effets sur le système respiratoire

Aucune donnée

4.2.4.1.3. Les effets sur le foie

Aucune donnée

4.2.4.1.4. Les effets sur les reins

Chen *et al.* (1998) ont effectué une étude de la toxicité aiguë et subaiguë du C₆₀ polyalkylsulfonate chez le rat. Alors qu'aucune mortalité n'a été observée lors d'un essai de détermination de la DL₅₀ par la voie orale (0 et 2500 mg/kg), une DL₅₀ approximative de 600 mg/kg a été déterminée par injection intra-péritonéale (0, 500, 750 et 1000 mg/kg) et une atteinte rénale a été observée chez les animaux décédés. Une étude par injection intraveineuse de 100 mg/kg a mis en évidence une néphropathie et une atteinte biochimique (diminution significative de la phosphatase alcaline et de la triacétylglycérol) deux semaines après l'administration, corroborant ainsi l'atteinte rénale observée suite à l'injection intra-péritonéale. Plusieurs effets ont été rapportés lors d'une étude de toxicité subaiguë de 12 jours par injection intra-péritonéale (0, 0,6, 6 et 60 mg/kg). Une diminution de la consommation d'eau et de l'alimentation, une diminution significative du poids corporel et de plusieurs organes (thymus et cœur), une augmentation du poids de la rate et une augmentation significative de certains paramètres biochimiques sanguins (augmentation significative de l'aspartate aminotransférase et diminution significative du triacétylglycérol) ont été observés à 60 mg/kg. Une néphropathie a été observée à 6 et à 60 mg/kg.

4.2.4.1.5. Les effets sur le système gastro-intestinal

Aucune donnée

4.2.4.1.6. Les effets sur le cœur et la circulation sanguine

Aucune donnée

4.2.4.1.7. Les effets sur le sang et le système hématopoïétique

Aucune donnée

4.2.4.1.8. Les effets sur le système nerveux

Aucune donnée

4.2.4.2. Les effets immunologiques et allergiques

Aucune donnée

4.2.4.3. Les effets sur la reproduction

Aucune donnée.

4.2.4.4. Les effets sur le développement

Une étude *in vitro* et *in vivo* des effets sur le développement de la souris a été faite par Tsuchiya *et al.* (1996). La présence de fullerènes C₆₀ solubilisés avec du polyvinyl pyrrolidone a inhibé la différenciation et la prolifération cellulaire de cellules mésencéphaliques *in vitro*. L'administration intra-péritonéale au onzième jour de la gestation a causé 100 % de mortalité et des anomalies de la flexion corporelle à 137 mg/kg, des malformations (région de la tête et de la queue) à 50 mg/kg et une augmentation du volume de la tête à 25 mg/kg. À 50 mg/kg, le C₆₀ était distribué dans tout l'embryon et le sac vitellin était atteint. Ainsi, le C₆₀ traverse la barrière placentaire, perturbe le sac vitellin, cause de la mortalité intra-utérine ainsi que des malformations.

4.2.4.5. Les effets génotoxiques

Sera *et al.* (1996) ont observé une activité mutagène *in vitro* sur 3 souches de salmonelle exposées au fullerène C₆₀ et à la lumière visible en présence d'un système d'activation métabolique.

Zakharenko *et al.* (1997) n'ont observé aucun effet du fullerène C₆₀ lors d'un essai de « somatic mutation and recombination test » (SMART) *in vitro* sur *Escherichia coli* et d'un essai *in vivo* sur les larves de *Drosophila melanogaster*.

Babynin *et al.* (2002) ont testé l'activité mutagène de trois dérivés du fullerène C₆₀ sur *Salmonella thyphimurium* : le diméthoxyphosphoryl-carbéthoxy-méthanofullerène, le diméthoxyphosphoryl-carbméthoxy-méthanofullerène et le 1-méthyl-2-(3,5-di-tertbutyl-4-hydroxy-phenyl)-3,4-fulleropyrrolidine. Des résultats négatifs ont été obtenus pour le premier et le dernier alors que le second s'est avéré antimutagène.

4.2.4.6. Les effets cancérogènes

Aucune donnée

4.2.4.7. Les effets cellulaires et humoraux

L'exposition *in vitro* au fullerène C₆₀ (12,5 µg C₆₀-cyclodextrin) induit des dommages oxydatifs au niveau de microsomes hépatiques du rat. Ces dommages peuvent être modulés par les antioxydants et les piègeurs de radicaux libres (Kamat *et al.*, 1998).

La cytotoxicité photo-induite (lampe halogène) de fullerènes a été rapportée lors de plusieurs études. Yang *et al.*, (2002) ont montré que cette activité pouvait varier avec le nombre de molécules d'acide malonique ajoutées au fullerène C₆₀ (acide dimalonique, trimalonique ou quadrimalonique). L'inhibition de la croissance cellulaire d'origine phototoxique était, par ordre décroissant, plus grande pour le dimalonique, que pour le trimalonique et le quadrimalonique. Sayes *et al.* (2004) ont étudié la cytotoxicité (CL₅₀) de quatre fullerènes hydrosolubles sur des cellules humaines *in vitro* (fibroblastes de la peau et cellules de carcinome hépatique). Ils ont montré que la toxicité varie avec la nature du groupe fonctionnel.

5. LES EFFETS DES NANOTUBES DE CARBONE SUR LA SANTÉ

Découverts depuis à peine plus d'une décennie, les nanotubes de carbone constituent une nouvelle forme de molécules de carbone. Enroulés dans un réseau hexagonal d'atomes de carbone, ces cylindres creux peuvent avoir des diamètres aussi petits que 0,7 nm et atteindre plusieurs millimètres de longueur (Hett, 2004). Chaque bout peut être ouvert ou fermé par une demi-molécule de fullerène. Ces nanotubes peuvent avoir une seule paroi (comme une paille) ou plusieurs parois (comme une affiche enroulée dans un tube) de cylindres coaxiaux de diamètres croissants dans un axe commun (Iijima, 1991). Les nanotubes de carbone multiparois peuvent atteindre des diamètres de 20 nm (Aitken *et al.*, 2004). De plus, ils sont chimiquement et thermiquement très stables (Hameed Hyder, 2003). Leur fabrication implique normalement la présence de métaux dont la teneur finale dans le produit sera fonction des conditions de synthèse et de la purification subséquente du produit.

5.1 La toxicocinétique

5.1.1. L'absorption

Aucune donnée

5.1.2. La distribution

5.1.2.1. L'exposition par inhalation

Aucune donnée

5.1.2.2. L'exposition cutanée

Aucune donnée

5.1.2.3. L'exposition par ingestion

Les nanotubes de carbone monoparoi (SWCNT pour Single Wall Carbon NanoTubes) hydroxylés administrés par gavage chez la souris (100 µL d'une solution de 15 µg/mL) se sont distribués dans la majorité des organes et tissus, à l'exception du cerveau. (Wang *et al.*, 2004)

5.1.2.4. L'exposition par d'autres voies

L'étude de Wang *et al.* (2004) montre chez la souris que les nanotubes de carbone monoparois hydroxylés radiomarqués administrés par la voie intrapéritonéale (100 µL d'une solution de 15 µg/mL) se distribuent dans tout l'organisme, à l'exception du cerveau, qu'ils traversent plusieurs compartiments et sont retenus dans les os. Cette distribution n'a pas été affectée par les autres voies utilisées (intraveineuse, sous cutanée et gavage).

5.1.2.5. *In vitro*

Pantarotto *et al.* (2004) ont étudié le transport intracellulaire de SWCNT fonctionnalisés, i. e. conjugués avec de la lysine, sur des fibroblastes humains et de souris *in vitro* (1, 5 et 10 mM). Ils ont démontré qu'ils pouvaient traverser la membrane cellulaire, s'accumuler dans la cellule et se retrouver dans le noyau de la cellule.

Cherukuri *et al.* (2004) ont montré que les nanotubes de carbone pouvaient être ingérés par les macrophages péritonéaux de la souris *in vitro*.

Monteiro-Riviere *et al.* (2005) ont retrouvé des nanotubes de carbone multiparois (MWCNT pour Multi Walls Carbon NanoTubes) dans les vacuoles cytoplasmiques de kératocytes épidermiques humains *in vitro* (jusqu'à 3,6 µm de long), une diminution de la viabilité des cellules et une augmentation significative d'un marqueur d'inflammation (interleukine-8). Elles sont capables de pénétrer dans la cellule.

5.1.3. Le métabolisme

Aucune donnée

5.1.4. L'excrétion

Lors de l'étude de Wang *et al.* (2004), 11 jours après l'exposition, environ 80 % des nanotubes de carbone monoparois hydroxylés radiomarqués administrés par la voie intrapéritonéale avaient été excrétés (94 % dans l'urine et 6 % dans les fèces).

5.2. Les effets selon les voies d'exposition (administration)

5.2.1. L'exposition par inhalation

5.2.1.1. Les effets sur les organes

5.2.1.1.1. Les effets sur la peau et les muqueuses

Aucune donnée

5.2.1.1.2. Les effets sur le système respiratoire

Une étude exploratoire de la fonction pulmonaire a été faite chez le cochon d'Inde par Huczko *et al.* (2001b). Aucun effet sur la fonction pulmonaire (volume courant, fréquence respiratoire et résistance pulmonaire) et l'analyse du liquide provenant du lavage broncho-alvéolaire n'a été observé à la dose de 25 mg. Le nombre d'animaux n'est pas spécifié et une seule dose a été administrée.

Warheit *et al.* (2004, 2005) ont étudié la toxicité pulmonaire de l'exposition aiguë à une préparation de SWCNT chez le rat mâle (instillation intratrachéale unique; 0, 1 et 5 mg/kg). Il n'y a pas eu d'effet à 1 mg/kg. À 5 mg/kg, ils ont rapporté un taux élevé de mortalité (~15 %) causé par un blocage mécanique des voies respiratoires supérieures, une augmentation de la prolifération cellulaire pulmonaire ainsi qu'une augmentation des granulomes pulmonaires à caractère multifocal. Une augmentation significative du poids des poumons, une augmentation significative passagère des anomalies du lavage bronchio-alvéolaire (cellules neutropiles, protéines, lactate déshydrogénase) ont également été observées. Il n'y a eu aucun effet sur les macrophages pulmonaires. Le nombre de rats n'a pas été mentionné. La durée d'observation post-instillation était trop courte pour évaluer l'évolution des lésions pulmonaires et leur éventuelle régression. De plus, les nanotubes ont tendance à s'agglomérer formant ainsi des particules plus grosses dont la toxicité pulmonaire pourrait être différente des

nanotubes non agglomérés. On ne peut conclure quant à la toxicité inhérente aux SWCNT.

Lam *et al.* (2004b) ont étudié la toxicité pulmonaire de l'exposition aiguë à trois préparations de SWCNT chez la souris mâle (instillation intratrachéale unique; 0, 0,1 et 0,5 mg/souris). Aucun signe clinique (température corporelle, piloérection, et autres) n'a été observé à 0,1 mg mais il y a eu de l'inflammation et des granulomes pulmonaires pour les nanotubes non raffinés (RNT) et les nanotubes purifiés (PNT). Les granulomes étaient composés de macrophages et de particules administrées (à 0,1 et 0,5 mg). Il y a eu une augmentation de la mortalité pour les CNT de Carbolex, mais aucune mortalité pour les RNT et les PNT. Des signes cliniques ont été observés à 0,5 mg pour les RNT (hypothermie, inactivité et autres), mais aucun concernant les PNT. Les auteurs ont rapporté une augmentation des granulomes pulmonaires pour les RNT, les PNT et les CNT. Le noir de carbone et le quartz ont été utilisés comme contrôles; il n'y a eu aucune inflammation et aucun granulome pour le noir de carbone, mais de l'inflammation et aucun granulome pour le quartz. Il n'y avait que 4 ou 5 animaux par traitement.

5.2.1.1.3. Les effets sur le foie

Aucune donnée

5.2.1.1.4. Les effets sur les reins

Aucune donnée

5.2.1.1.5. Les effets sur le système gastro-intestinal

Aucune donnée

5.2.1.1.6. Les effets sur le cœur et la circulation sanguine

Aucune donnée

5.2.1.1.7. Les effets sur le sang et le système hématopoïétique

Aucune donnée

5.2.1.1.8. Les effets sur le système nerveux

Aucune donnée

5.2.1.2. Les effets immunologiques et allergiques

Aucune donnée

5.2.1.3. Les effets sur la reproduction

Aucune donnée

5.2.1.4. Les effets sur le développement

Aucune donnée

5.2.1.5. Les effets génotoxiques

Aucune donnée

5.2.1.6. Les effets cancérigènes

Aucune donnée

5.2.1.7. Les effets cellulaires et humoraux

Aucune donnée

5.2.2. L'exposition cutanée

5.2.2.1. Les effets sur les organes

5.2.2.1.1. Les effets sur la peau et les muqueuses

Huczko et Lange (2001a) ont étudié les effets de l'exposition aux nanotubes de carbone sur la peau et les yeux. L'application d'un filtre saturé d'une solution contenant des nanotubes n'a pas causé d'irritation ou d'allergie chez des volontaires. L'instillation oculaire d'une suspension aqueuse de nanotubes chez des lapins n'a pas causé d'irritation.

5.2.2.1.2. Les effets sur le système respiratoire

Aucune donnée

5.2.2.1.3. Les effets sur le foie

Aucune donnée

5.2.2.1.4. Les effets sur les reins

Aucune donnée

5.2.2.1.5. Les effets sur le système gastro-intestinal

Aucune donnée

5.2.2.1.6. Les effets sur le cœur et la circulation sanguine

Aucune donnée

5.2.2.1.7. Les effets sur le sang et le système hématopoïétique

Aucune donnée

5.2.2.1.8. Les effets sur le système nerveux

Aucune donnée

5.2.2.2 Les effets immunologiques et allergiques

Huczko et Lange (2001a) ont étudié les effets de l'exposition aux nanotubes de carbone sur la peau et les yeux. L'application d'un filtre saturé avec des nanotubes n'a pas causé d'allergie chez des volontaires.

5.2.2.3. Les effets sur la reproduction

Aucune donnée

5.2.2.4. Les effets sur le développement

Aucune donnée

5.2.2.5. Les effets génotoxiques

Aucune donnée

5.2.2.6. Les effets cancérigènes

Aucune donnée

5.2.2.7. Les effets cellulaires et humoraux

Aucune donnée

5.2.3. L'exposition par ingestion

Aucune donnée

5.2.4. L'exposition par d'autres voies

5.2.4.1. Les effets sur les organes

5.2.4.1.1. Les effets sur la peau et les muqueuses

Shevedova *et al.* (2003a), dans une étude *in vitro*, ont rapporté que les SWCNT ont causé une diminution significative dose-réponse de la viabilité cellulaire et des biomarqueurs du stress oxydatif (ex. réserve des antioxydants), ainsi qu'une augmentation significative des peroxydes lipidiques sur les kératinocytes épidermiques humains (0, 0,06, 0,12 et 0,24 mg/mL de SWCNT pendant 18 heures). Les auteurs mentionnent que leurs résultats indiquent que l'exposition aux SWCNT non raffinés peut conduire à une augmentation de la toxicité cutanée chez les travailleurs exposés.

5.2.4.1.2. Les effets sur le système respiratoire

Shevedova *et al.* (2003b), dans une étude *in vitro*, ont rapporté que les SWCNT ont causé une diminution significative dose-réponse de la viabilité cellulaire et des biomarqueurs du stress oxydatif (ex. réserve des antioxydants), ainsi qu'une augmentation significative des peroxydes lipidiques sur les cellules épithéliales bronchiques humaines (0, 0,06, 0,12 et 0,24 mg/mL de SWCNT pendant 18 h). À la concentration de 0,24 mg/mL, ils ont détecté du fer dans les cellules et une augmentation de l'apoptose. Les auteurs concluent que l'exposition aux SWCNT non raffinés peut conduire à une augmentation de la toxicité pulmonaire des travailleurs à cause du stress oxydatif.

5.2.4.1.3. Les effets sur le foie

Aucune donnée

5.2.4.1.4. Les effets sur les reins

Aucune donnée

5.2.4.1.5. Les effets sur le système gastro-intestinal

Aucune donnée

5.2.4.1.6. Les effets sur le cœur et la circulation sanguine

Aucune donnée

5.2.4.1.7. Les effets sur le sang et le système hématopoïétique

Aucune donnée

5.2.4.1.8. Les effets sur le système nerveux

Aucune donnée

5.2.4.2. Les effets immunologiques et allergiques

Aucune donnée

5.2.4.3. Les effets sur la reproduction

Aucune donnée.

5.2.4.4. Les effets sur le développement

Aucune donnée

5.2.4.5. Les effets génotoxiques

Zheng *et al.* (2003) ont montré que l'ADN à brin simple (origine non précisée) peut s'enrouler *in vitro* autour d'un nanotube de carbone dont le diamètre et les propriétés électriques sont appropriées. Les conséquences d'une telle interaction, notamment dans les processus de réplication et de transcription, restent à étudier.

5.2.4.6. Les effets cancérogènes

Aucune donnée

5.2.4.7. Les effets cellulaires et humoraux

Cui *et al.* (2005) ont montré que les SWCNT pouvaient inhiber la prolifération cellulaire, induire l'apoptose et diminuer l'adhérence des cellules embryonnaires rénales d'embryons humains *in vitro* (25, 50, 100 et 150 µg/mL, pendant 1 à 5 jours).

Jia *et al.* (2005) ont fait une étude comparée de la cytotoxicité des SWCNT, des nanotubes de carbone multiparois (MWCNT) et du fullerène C₆₀ sur les macrophages alvéolaires de cochons d'Inde. Aucune cytotoxicité n'a été observée pour les fullerènes. Par contre, les SWCNT ont montré une plus forte toxicité que les MWCNT. La dose de particules nécessaire pour induire une diminution de la phagocytose des macrophages était inférieure pour les SWCNT comparativement aux MWCNT et aux fullerènes.

6. LES EFFETS DES NANOPARTICULES INORGANIQUES SUR LA SANTÉ

Les nanoparticules inorganiques insolubles peuvent être constituées de métaux purs, de différents produits ou alliages inorganiques. Seules leurs dimensions nanométriques les distinguent des mêmes produits normalement retrouvés à plus grande échelle. Par contre, c'est justement à cause de leurs propriétés uniques reliées à leur échelle nanométrique que ces particules sont produites. En effet, elles démontrent, à cette échelle, des propriétés mécaniques, électriques ou autres qui n'existent pas lorsque ces mêmes produits ont une plus grande dimension.

6.1. La toxicocinétique

6.1.1 L'absorption

Hussain *et al.* (2001) ont démontré une captation cellulaire de substances microparticulaires par des entérocytes, ainsi que leur transport entre les cellules. Dans certains cas, le passage de microparticules de la lumière intestinale vers la circulation sanguine menait à une distribution corporelle des substances. Ce phénomène de persorption intestinale a été mis en évidence pour des nanoparticules d'or colloïdal non conjuguées de 4, 10, 28 et 58 nm par Hillyer et Albrecht (2001). Dans une étude par ingestion, faite chez la souris, ces chercheurs ont démontré la captation des nanoparticules par les entérocytes en maturation des villosités du petit intestin. Cet effet était inversement proportionnel à la dimension des nanoparticules.

6.1.2. La distribution

6.1.2.1. L'exposition par inhalation

Une des premières études sur la comparaison de particules fines (250 nm) et ultrafines (20 nm) de TiO₂ a été publiée par Oberdörster *et al.* (1994). Dans cette étude par inhalation chez le rat, les auteurs ont observé une rétention pulmonaire plus importante des particules ultrafines. Les concentrations administrées étaient semblables pour les particules fines et ultrafines (respectivement $22,3 \pm 4,2$ et $23,5 \pm 2,9$ mg/m³). Les particules de 20 nm se retrouvaient dans les ganglions lymphatiques en plus grand nombre, phénomène indiquant la pénétration des espaces interstitiels. Le temps de clairance pulmonaire des ultrafines était allongé et la translocation de ces particules dans l'interstitium pulmonaire était plus élevée. La surface spécifique est le paramètre le mieux corrélé avec les effets observés.

Pour étudier la distribution de nanoparticules d'iridium-192 par inhalation chez le rat, Kreyling *et al.* (2002) ont ventilé des animaux anesthésiés et les ont exposés à des aérosols de 15 et de 80 nm (à $2,5$ µg/cm⁻³). Les fractions thoraciques des particules ont été respectivement de 0,49 et de 0,28. Ils ont observé de l'iridium radioactif dans le foie, la rate, le coeur et le cerveau des animaux, phénomène deux fois plus important pour les nanoparticules de 15 nm. Les nanoparticules d'iridium sont insolubles et n'ont pas été absorbées dans l'intestin. Les auteurs

concluent à une translocation vers les organes, résultant de la mise en circulation des nanoparticules par les vaisseaux sanguins pulmonaires.

Oberdörster *et al.* (2002) ont examiné la distribution corporelle de nanoparticules de 20 - 29 nm de carbone-13 (insoluble) dans une étude faite par inhalation chez le rat. Les animaux ont été placés dans une chambre d'exposition à des concentrations de 0, 80 et 170 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$. Aucune élévation de concentration n'a été observée dans plusieurs organes des animaux (poumons, cœur, cerveau, bulbe olfactif et reins) et ce, jusqu'à 24 heures après l'exposition. Les chercheurs ont toutefois observé une accumulation importante de carbone-13 dans le foie des animaux des 2 groupes, 18 et 24 heures après l'exposition. Les auteurs expliquent la concentration hépatique par une translocation des nanoparticules du système respiratoire à la circulation systémique puis au foie.

Dans une étude par inhalation de plus longue durée chez le rat, Oberdörster *et al.* (2004) ont étudié la distribution cérébrale de carbone-13 (insoluble). Dans des chambres d'exposition, les rats étaient exposés pendant 6 heures à des concentrations de 0, 150 et 170 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$, puis sacrifiés aux jours 1, 3, 5 et 7. L'analyse du cerveau, du cervelet et des bulbes olfactifs des animaux a mis en évidence une captation significative au jour 1 chez les rats exposés, qui a persisté dans les bulbes olfactifs seulement, se prolongeant jusqu'au jour 7. Pour expliquer la captation cérébrale de carbone-13, les auteurs postulent une translocation du poumon vers le sang, puis le passage à travers la barrière hémato-encéphalique. Un transport à partir des zones respiratoires vers les bulbes olfactifs, puis une translocation par migration axonale au cerveau ont pu contribuer au transport des nanoparticules.

6.1.2.2. L'exposition cutanée

Le bioxyde de titane (TiO_2) est une substance contenue dans les filtres solaires². Lademann *et al.* (1999) n'ont pas observé d'absorption significative de nanocristaux de TiO_2 enrobés (17 nm), au-delà de la couche cornée de la peau de volontaires humains, à l'exception d'une faible quantité (< 1%) qui avait pénétré les follicules pileux. Puisque les follicules sont aussi isolés des tissus vivants par une couche cornée, les auteurs concluent à l'absence d'absorption cutanée du TiO_2 dans les tissus cutanés vivants.

Schulz *et al.* (2002) n'ont pas observé d'absorption cutanée du TiO_2 nanocristallin dans les couches inférieures à la couche cornée de la peau chez l'humain, après avoir testé l'application de trois formulations dont les caractéristiques particulières différaient (T805: 20 nm cubique; Eusolex T200: 10-15 nm cubique, s'agglomérant en 100 nm, en forme d'aiguilles; Tioveil AQ-10P: 100 nm, en forme d'aiguilles enrobées de Al_2O_3 et SiO_2 et formes particulières du TiO_2 ; affinités variables pour l'eau et l'huile; enrobage ou non). Ces résultats suggèrent une faible probabilité d'absorption du TiO_2 nanoparticulaire au-delà du derme et de son transport dans la circulation sanguine.

² Les filtres solaires ont retenu l'attention des chercheurs au cours des dernières années, en particulier à cause du potentiel de certaines de leurs composantes de générer la production de radicaux libres et des changements à l'ADN des cellules – donc potentiellement le cancer. Cela serait principalement lié à leur photoinstabilité.

6.1.2.3. L'exposition par ingestion

Hillyer et Albrecht (2001) ont rapporté une distribution sanguine et tissulaire de nanoparticules d'or colloïdal ingérées chez la souris. Ils ont noté une absorption au cerveau, aux poumons, au coeur, aux reins, aux intestins, à l'estomac, au foie et à la rate des animaux, plus marquée pour les nanoparticules de 4 et 10 nm, en comparaison avec les particules de 28 et 58 nm.

6.1.2.4. L'exposition par d'autres voies

Paciotti *et al.* (2004) ont étudié des nanoparticules d'or colloïdal injectées par voie intraveineuse à des souris auxquelles ils avaient implanté des cellules tumorales du colon. La distribution des nanoparticules s'est faite préférentiellement au site tumoral, sans accumulation significative au foie, à la rate ni aux autres organes des animaux.

Hainfeld *et al.* (2004) ont démontré chez la souris avec tumeurs du sein induites, que des nanoparticules d'or en solution, injectées par voie intraveineuse, se retrouvaient dans le rein 5 minutes après l'injection (ratio tumeur / rein de 0,4) puis se localisaient de façon préférentielle au site tumoral (ratio tumeur / tissu sain = 8) et dans une moindre mesure, au foie (ratio tumeur / foie = 1.8).

6.1.2.5. *In vitro*

Aucune donnée

6.1.3. Le métabolisme

Aucune donnée.

6.1.4. L'excrétion

Dans leur expérience d'inhalation de particules d'iridium radiomarquées chez le rat, Kreyling *et al.* (2002) ont montré que les nanoparticules étaient éliminées dans les selles des animaux sans absorption intestinale significative.

6.2. Les effets selon les voies d'exposition (administration)

6.2.1. L'exposition par inhalation

Dans leur expérience par inhalation chez le rat, Oberdörster *et al.* (1994) et Ferin *et al.* (1992) ont observé une augmentation significative de signes ou de paramètres de l'inflammation lors de l'administration de particules de TiO₂ de 20 nm en comparaison avec la même masse de particules de 250 nm. Jusqu'à ces études réalisées par la même équipe, l'oxyde de titane était considéré comme une poussière non-toxique et servait de contrôle inerte dans plusieurs études toxicologiques. Des dommages à l'épithélium pulmonaire, l'obstruction des pores de Kohn, le développement de foyers de fibrose interstitielle et l'altération des fonctions des macrophages (médiateurs de l'inflammation) étaient significativement plus élevés. Ces résultats démontrent que des particules inertes peuvent devenir biologiquement actives lorsque la dimension est réduite à une taille nanométrique.

Zhang *et al.* (2005b) rapportent que Donaldson (2001) et son équipe avaient démontré que des formes nanoparticulaires (< 50 nm) de bioxyde de titane, d'oxyde d'aluminium et de noir de carbone augmentaient les paramètres de l'inflammation pulmonaire 10 fois plus que l'administration de particules fines des mêmes produits. Borm *et al.* (2004b), dans une revue sur le cancer pulmonaire, soulignent que les particules peu solubles, telles le noir de carbone et le dioxyde de titane sont reconnues pour causer des fibroses, des lésions néoplasiques et des tumeurs pulmonaires chez le rat. La quantité requise de ces produits pour générer les mêmes effets est beaucoup plus faible avec des nanoparticules.

6.2.2. L'exposition cutanée

6.2.2.1. Les effets sur les organes

Acticoat™ est un produit qui consiste en un treillis de nylon / polyester, emprisonnant du polyéthylène et comportant une couche de nanocristaux d'argent. Ce produit est utilisé depuis plusieurs années pour accélérer la guérison des plaies et réduire la colonisation bactérienne. En présence d'humidité, le produit libère des ions et des radicaux d'argent qui seraient responsables de l'action antibactérienne. Dans une étude *in vitro* sur des kératinocytes humains en culture, Lam *et al.* (2004a) ont observé une diminution importante de la viabilité cellulaire (0 à 9 % de viabilité cellulaire après incubation de 30 minutes) et concluent à la cytotoxicité des nanocristaux d'argent (0,005 – 0,01 % d'argent) libérés par Acticoat™. Poon et Burd (2004), dans une étude *in vitro* sur des fibroblastes et kératinocytes humains, observaient une LD₁₀₀ à des concentrations faibles, comparables aux concentrations thérapeutiques (7 – 55 X 10⁻⁴ %).

6.2.2.2. Les effets immunologiques et allergiques

Aucune donnée

6.2.2.3. Les effets sur la reproduction

Aucune donnée

6.2.2.4. Les effets sur le développement

Aucune donnée

6.2.2.5. Les effets génotoxiques

Aucune donnée

6.2.2.6. Les effets cancérigènes

Aucune donnée

6.2.2.7. Les effets cellulaires et humoraux

Aucune donnée

6.2.3. L'exposition par ingestion

Aucune donnée

6.2.4. L'exposition par d'autres voies

6.2.4.1. Les effets sur les organes

6.2.4.1.1. Les effets sur la peau et les muqueuses

Aucune donnée

6.2.4.1.2. Les effets sur le système respiratoire

Aucune donnée

6.2.4.1.3. Les effets sur le foie

Zhang *et al.* (2005a) ont observé moins d'altérations de la fonction hépatique chez des souris ayant ingéré des nanoparticules de sélénium (Nano-Se), en comparaison avec celles à qui on avait administré du sélénite de sodium non nanoparticulaire.

6.2.4.1.4. Les effets sur les reins

Aucune donnée

6.2.4.1.5. Les effets sur le système gastro-intestinal

Dans une étude sur l'analyse de spécimens histologiques humains avec cas témoins, Gatti (2004) met en évidence une corrélation entre la présence de microparticules ou de nanoparticules, avec le cancer du colon et avec la maladie de Cröhn, une maladie inflammatoire de l'intestin. La composition des inclusions dans les tissus intestinaux était variée et l'auteur postule une association possible avec des céramiques ou d'autres produits dentaires, des alliages prothétiques, des polluants alimentaires ou l'exposition antérieure à des colorants à base de baryum.

6.2.4.1.6. Les effets sur le cœur et la circulation sanguine

Aucune donnée

6.2.4.1.7. Les effets sur le sang et le système hématopoïétique

Dans une expérience visant à évaluer la compatibilité sanguine de diverses formes du bioxyde de titane (TiO₂), Maitz *et al.* (2003) n'ont pas observé d'effet de la forme nanocristalline sur plusieurs paramètres du plasma humain riche en plaquettes (agrégation plaquettaire et temps de coagulation).

6.2.4.1.8. Les effets sur le système nerveux

Aucune donnée

6.2.4.2. Les effets immunologiques et allergiques

Aucune donnée

6.2.4.3. Les effets sur la reproduction

Aucune donnée.

6.2.4.4. Les effets sur le développement

Zhang *et al.* (2005a) ont observé une incidence plus faible du retard de croissance chez des souris, après ingestion de la forme nanoparticulaire de sélénium (Nano-Se), en comparaison avec les animaux ayant reçu du sélénite de sodium non nanoparticulaire.

6.2.4.5. Les effets génotoxiques

Aucune donnée.

6.2.4.6. Les effets cancérigènes

La survie à un an de souris à tumeurs du sein induites dans l'expérience de Hainfeld *et al.* (2004) était élevée (86 %), même à la dose maximale de

nanoparticules d'or (concentration de 270 mg/cc) administrée à des fins thérapeutiques par voie intraveineuse avant la radiothérapie. Ces résultats laissent croire à une faible toxicité de ce type de formulation.

6.2.4.7. Les effets cellulaires et humoraux

Des chercheurs se sont intéressés à l'étude de phénomènes cellulaires se manifestant par l'induction de divers mécanismes ou par la production de médiateurs de l'inflammation. Une étude *in vitro* de Lucarelli *et al.* (2004) a démontré que les nanoparticules de SiO₂ et de cobalt (Co) présentaient une activité proinflammatoire significative sur l'activité des monocytes de la moelle humaine, alors que les nanoparticules de TiO₂ et de ZrO₂ présentaient une activité plus faible.

Tkachenko *et al.* (2004) ont mis en évidence *in vitro* divers degrés de captation de particules d'or modifiées, par les noyaux de cellules tumorales humaines du col de l'utérus et du foie ainsi que par des cellules de fibroblastomes de souris. Les nanoparticules pouvaient traverser les trois barrières (membrane cellulaire, endosomale et nucléaire) pour atteindre le noyau. L'extrapolation de ces résultats à des cellules humaines saines demeure limitée, puisque seules des cellules tumorales ont été étudiées.

Peters *et al.* (2004), étudiant le comportement et la viabilité de cellules endothéliales humaines *in vivo*, observaient que les nanoparticules de PVC, TiO₂, de SiO₂ et de Co étaient incorporées dans les vacuoles des cellules. Les nanoparticules de Co démontraient un potentiel proinflammatoire et cytotoxique important, alors que celles de SiO₂ avaient un potentiel proinflammatoire faible et celles de TiO₂ un potentiel encore moindre, mais observable, en dépit du fait que cette substance est souvent considérée comme biologiquement amorphe. Les nanoparticules de PVC et de Ni n'engendraient pas ces effets.

Germain *et al.* (2003) ont comparé *in vitro* la cytotoxicité de nanoparticules d'un alliage de cobalt-chrome (Co/Cr)³ et de céramique d'alumine qui étaient produites par une usure simulée de prothèses articulaires. Deux concentrations ont été testées sur des histiocytes et des fibroblastes pulmonaires de souris. La viabilité cellulaire a été testée 5 jours après l'exposition. Les nanoparticules de Co/Cr (5 - 20 nm) provoquaient une cytotoxicité élevée sur les histiocytes humains, qui dépendait de la concentration (diminution de la viabilité cellulaire respectivement de 97 % et 42 % à 50 et 5 µm³) ainsi que sur les fibroblastes de souris (diminution de 95 % et 73 %). Des particules de Co/Cr de 10 µm n'avaient pas d'effet significatif sur la viabilité cellulaire. Les nanoparticules de céramique d'alumine (5 - 20 nm) ne produisaient qu'une faible cytotoxicité sur les histiocytes humains (baisse de 18 %) et ce, à haute concentration seulement.

La cytotoxicité *in vitro* de nanoparticules d'or MMPC 1 (nanoparticule cationique avec un complexe d'ammonium quaternaire) et MMPC 2 (nanoparticule anionique carboxylique, reconnue comme ne se liant pas à l'ADN) a été étudiée par Goodman *et al.* (2004) sur des cellules de primates, des globules rouges humains et des bactéries *E. Coli*. Les chercheurs ont observé la cytotoxicité des nanoparticules cationiques MMPC 1 après 1 heure d'incubation (LD₅₀ : 1.0 ± 0,5 ; 1.1 ± 0,1 ; 3.1 ± 0,6). Les nanoparticules MMPC2 ne causaient pas de

³ Les ions Co et Cr ont un potentiel sensibilisant et cancérigène.

toxicité significative, même après 24 heures d'incubation. Les auteurs postulent une interaction des nanoparticules avec la membrane cellulaire et la présence de mécanismes d'attraction électrostatique.

Dans une expérience faite par instillation intratrachéale chez le rat, Hohn *et al.* (2002) ont mis en évidence une augmentation des neutrophiles pulmonaires, paramètres précoces de l'inflammation, pour des nanoparticules de TiO₂ de 20-30 nm. Cet effet n'était pas aussi significatif avec l'administration de particules de 180 nm. L'enrobage par méthylation, pour rendre les particules hydrophobes, donc encore moins solubles, a diminué légèrement la production de neutrophiles pour les 2 dimensions particulières de TiO₂ lorsque les doses étaient de 1 mg, mais a eu peu d'impact aux doses de 6 mg. Les auteurs concluent que la surface des particules est le facteur déterminant dans l'inflammation pulmonaire, alors que l'enrobage par méthylation a eu un rôle marginal sur les paramètres de l'inflammation.

Zhang *et al.* (2000) ont étudié chez le rat l'effet de l'instillation intratrachéale de la forme nanoparticulaire de cobalt (20 nm) en comparaison avec l'administration de particules de cobalt de 5 µm à 1, 3, 7, 15 et 30 jours après l'exposition. Les auteurs ont observé des signes d'inflammation pulmonaire beaucoup plus importants avec la fraction nanométrique. L'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire a révélé une augmentation de la perméabilité et de l'inflammation pulmonaire (augmentation des neutrophiles et des protéines, augmentation de l'activité de la LDH). Des cytokines indiquant une réaction inflammatoire modulée par des macrophages ou des monocytes, étaient aussi présentes avec les deux formes de cobalt, mais en plus grande quantité et de façon plus soutenue après administration de la fraction nanométrique.

Barlow *et al.* (2005) ont exposé du sérum fœtal de bovin à des particules fines de noir de carbone (260 nm de diamètre; 10 mg/mL) et des nanoparticules de noir de carbone (14 nm de diamètre; 5 et 10 mg/mL). Ils ont montré que des substances présentes dans le sérum exposé à 10 mg/mL de nanoparticules de noir de carbone étaient responsables d'une migration de 1,8 fois plus importante des macrophages (provenant d'alvéoles de souris) que les particules fines de noir de carbone. L'effet semblait lié à un phénomène oxydatif, puisqu'il était diminué par l'ajout d'antioxydants.

7. LES EFFETS DES NANOPARTICULES ORGANIQUES SUR LA SANTÉ

Tout comme pour les nanoparticules inorganiques (chapitre 6), les nanoparticules organiques insolubles peuvent être constituées de diverses substances organiques, souvent des polymères insolubles auxquels peuvent être greffés différents radicaux organiques. Certaines substances peuvent également être rendues solubles dans des conditions spécifiques. Souvent, seules leurs dimensions nanométriques distinguent les nanoparticules organiques des mêmes produits normalement retrouvés à plus grande échelle. Par contre, c'est justement à cause de leurs propriétés uniques reliées à l'échelle nanométrique que ces particules sont produites. En effet, elles démontrent, à cette échelle, des propriétés catalytiques, chimiques ou autres qui n'existent pas lorsque ces mêmes produits possèdent une plus grande dimension.

7.1. La toxicocinétique

7.1.1 L'absorption

Aucune donnée

7.1.2. La distribution

7.1.2.1. L'exposition par inhalation

Aucune donnée

7.1.2.2. L'exposition cutanée

Aucune donnée

7.1.2.3. L'exposition par ingestion

Jani *et al.* (1990) ont montré que des nanoparticules de polystyrène (30, 100 et 300 nm) administrées par gavage chez le rat pouvaient être décelées dans le sang et plusieurs organes tels que le foie, la rate, etc. Aucune n'a été retrouvée dans le cœur et les poumons.

7.1.2.4. L'exposition par d'autres voies

Douglas *et al.* (1986) ont étudié la biodistribution des nanoparticules de poly(butyle 2-cyanoacrylate), enrobées ou non d'un polymère, chez le lapin (injection intraveineuse de 1 mL de chaque préparation). Les nanoparticules se sont localisées dans une proportion d'environ 60 % dans le foie et la rate alors qu'environ 30 % sont demeurées dans la circulation. L'enrobage n'a pas eu d'influence significative sur la distribution des nanoparticules.

Sakuma *et al.* (2002) ont montré que certaines nanoparticules polymériques hydrophiles (poly(N-isopropylacrylamide), poly(N-vinylacétamide), poly(vinylamine) et l'acide polyméthacrylique) administrées par perfusion augmentent la perméabilité du jéjunum du rat (partie de l'intestin) à la calcitonine de saumon (médicament hypocalcémiant).

Une revue de la littérature concernant l'utilisation des systèmes nanoparticulaires sur le transport cérébral de différents médicaments a été effectuée par Kreuter (2001) et Lockman *et al.* (2002). Les différents systèmes utilisés (polymères

enrobés ou non, etc.) se sont avérés être un outil efficace pour aider des médicaments à traverser la barrière hémato-encéphalique (dalargin, doxorubicine, etc.) chez plusieurs espèces animales suite à des injections intraveineuses.

Lockman *et al.* (2003) ont montré que des nanoparticules auxquelles sont ajoutées des émulsions de Brij78 et de Brij72/tween 80 n'ont pas d'effet *in vivo* chez le rat ou *in vitro* (cellules cérébrales de bovin) sur l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique. Koziara *et al.* (2003) ont montré que des nanoparticules auxquelles sont ajoutées des émulsions de Brij78 et de Brij72 pouvaient traverser la barrière hémato-encéphalique chez le rat sans effet sur l'intégrité biologique de la barrière.

7.1.2.5. *In vitro*

Aucune donnée

7.1.3. Le métabolisme

Aucune donnée

7.1.4. L'excrétion

Aucune donnée

7.2. Les effets selon les voies d'exposition (administration)

7.2.1. L'exposition par inhalation

Aucune donnée

7.2.2. L'exposition cutanée

Aucune donnée

7.2.3. L'exposition par ingestion

Aucune donnée

7.2.4. L'exposition par d'autres voies

7.2.4.1. Les effets sur les organes

7.2.4.1.1. Les effets sur la peau et les muqueuses

Kante *et al.* (1982) n'ont pas observé d'effet irritant au site d'injection de nanoparticules de poly(cyanoacrylate d'isobutyle) et de poly(cyanoacrylate de polybutyle) (~0,2µm de diamètre, injection intraveineuse unique; 0, 12,5 à 40 mL/kg) lors d'un essai de détermination de la dose létale 50 (DL₅₀) chez la souris.

7.2.4.1.2. Les effets sur le système respiratoire

Aucune donnée

7.2.4.1.3. Les effets sur le foie

Fernandez-Urrusuno *et al.* (1997) ont démontré que l'injection intraveineuse de nanoparticules de poly(cyanoacrylate d'isobutyle) de 214 nm ou de nanoparticules de polystyrène de 128 nm, unique ou répétée, peut diminuer temporairement la défense antioxydante des hépatocytes isolés du rat.

7.2.4.1.4. Les effets sur les reins

Aucune donnée

7.2.4.1.5. Les effets sur le système gastro-intestinal

Aucune donnée

7.2.4.1.6. Les effets sur le cœur et la circulation sanguine

Aucune donnée

7.2.4.1.7. Les effets sur le sang et le système hématopoïétique

Aucune donnée

7.2.4.1.8. Les effets sur le système nerveux

Aucune donnée

7.2.4.2. Les effets immunologiques et allergiques

Meng *et al.* (2004), lors d'une évaluation de la biocompatibilité, n'ont pas observé d'effet néfaste chez l'animal (inflammation, etc.) lors de l'implantation musculaire d'un matériau composé de nanocristaux d'hydroxapatite et de polyamide.

7.2.4.3. Les effets sur la reproduction

Aucune donnée.

7.2.4.4. Les effets sur le développement

Aucune donnée.

7.2.4.5. Les effets génotoxiques

Kante *et al.* (1982) n'ont pas observé d'effet mutagène des nanoparticules de poly(cyanoacrylate de butyle) et de poly(cyanoacrylate de méthyle) ainsi que de leurs produits de dégradation lors du test de Ames (5 souches de *Salmonella typhimurium*).

Leong-Morghenthaler *et al.* (1997) ont montré que le benzo(a)pyrène dissout dans l'huile de tournesol et encapsulé dans des nanoparticules lipidiques exerçait une action mutagène sur des cellules humaines *in vitro* similaire au benzo(a)pyrène dissout dans le sulfoxyde de diméthyle. Une seule dose a été testée.

7.2.4.6. Les effets cancérigènes

Aucune donnée

7.2.4.7. Les effets cellulaires et humoraux

Aucune donnée

8. LES EFFETS DES NANOCAPSULES, NANOSPHERES ET NANOCOQUILLES SUR LA SANTÉ

Les nanocapsules, les nanosphères et les nanocoquilles peuvent être constituées d'une grande variété de polymères organiques insolubles. Plusieurs de ces structures sont développées afin de pouvoir y intégrer d'autres substances, souvent des médicaments. La surface de ces nanoparticules peut également être modifiée afin d'interagir spécifiquement avec certains sites de l'organisme. À cause de leurs dimensions nanométriques, ces particules peuvent circuler dans un organisme vivant, servir de vecteur de médicaments ou encore se fixer à des cellules spécifiques. Elles représentent un secteur de recherche très actif dont les retombées au niveau médical pourraient être majeures.

8.1. La toxicocinétique

8.1.1 L'absorption

En 1987, Aprahamian *et al.* ont démontré l'absorption intestinale d'un médicament (le Lipiodol) transporté par des nanocapsules polymériques d'environ 300 nm chez des chiens. En moins d'une heure après l'injection intra-intestinale du médicament et la laparotomie des animaux, les nanocapsules ont été observées dans la lumière du jéjunum (petit intestin) puis dans les espaces intracellulaires, dans la lamina propria et finalement dans les capillaires intestinaux.

8.1.2. La distribution

8.1.2.1. L'exposition par inhalation
Aucune donnée

8.1.2.2. L'exposition cutanée
Aucune donnée

8.1.2.3. L'exposition par ingestion
Aucune donnée

8.1.2.4. L'exposition par d'autres voies

Dans une étude faite chez le rat, Cahouet *et al.* (2002) ont injecté, par voie intraveineuse, des nanocapsules (20 à 100 nm) possédant un noyau lipidique et une coquille de 2-hydroxy-stéarate de polyéthylène glycol (PEG) et lécithine. Les nanocapsules étaient marquées à l'iode-125 et au technétium-99. Les auteurs ont observé une persistance plus longue que celle attendue des nanocapsules dans le compartiment sanguin. Ils l'attribuent à l'enrobage par le PEG. Les nanocapsules se sont distribuées dans le foie, les intestins, l'estomac et le pénis des animaux, mais il n'y a pas eu de distribution cérébrale significative.

8.1.2.5. *In vitro*
Aucune donnée

8.1.3. Le métabolisme

Aucune donnée.

8.1.4. L'excrétion

L'élimination digestive de nanoparticules radiomarquées à l'iode-125 et au technétium-99 a été notée, dans l'étude de Cahouet *et al.* (2002) faite chez le rat. Après 24 heures, de l'iode-125 était encore excrété dans l'urine des animaux.

8.2. Les effets selon les voies d'exposition (administration)

8.2.1. L'exposition par inhalation

Aucune donnée

8.2.2. L'exposition cutanée

Aucune donnée

8.2.3. L'exposition par ingestion

Aucune donnée

8.2.4. L'exposition par d'autres voies

8.2.4.1. Les effets sur les organes

Aucune donnée

8.2.4.2. Les effets sur les organes

Aucune donnée

8.2.4.3. Les effets immunologiques et allergiques

Aucune donnée

8.2.4.4. Les effets sur la reproduction

Aucune donnée

8.2.4.5. Les effets sur le développement

Aucune donnée

8.2.4.6. Les effets génotoxiques

Aucune donnée

8.2.4.7. Les effets cancérogènes

Aucune donnée

8.2.4.8. Les effets cellulaires et humoraux

Torres-Lugo *et al.* (2002) ont étudié *in vitro* la cytotoxicité de nanosphères d'hydrogel, substances pouvant contourner la voie digestive haute et agir comme vecteurs pharmacologiques directement dans l'intestin. Utilisant des cultures de cellules intestinales humaines auxquelles des nanosphères d'acide méthacrylique d'éthylène glycol ont été ajoutées, les auteurs concluent à la faible toxicité de ce nanomatériau. Une altération réversible de la résistance électrique des cellules épithéliales, ainsi que l'ouverture des complexes jonctionnels membranaires étaient toutefois observées, soulevant la possibilité du transport cellulaire du nanocomplexe.

Dans une étude *in vitro*, Zhou *et al.* (2005) démontrent que l'utilisation d'une formulation de nanosphères pour administrer du trioxyde d'arsenic réduit la toxicité sanguine de ce produit utilisé contre le cancer de la vessie et rend son action plus spécifique aux cellules cancéreuses.

9. LES EFFETS DES PUIITS QUANTIQUES SUR LA SANTÉ

Important domaine de recherche depuis cinq ans environ, les puits quantiques ou nanocristaux ou atomes artificiels, représentent une forme spéciale de nanocristaux sphériques de 1 à 10 nm de diamètre. Ils ont été élaborés sous forme de semi-conducteurs, d'isolants, de métaux, de matériaux magnétiques ou d'oxydes métalliques. Le nombre d'atomes des puits quantiques, qui peuvent varier de 1 000 à 100 000, en fait ni une structure solide étendue, ni une entité moléculaire (Aitken *et al.*, 2004). Les principales recherches ont porté sur les puits quantiques semi-conducteurs qui démontrent des effets quantiques distinctifs selon les dimensions. La lumière émise peut être ajustée à la longueur d'onde désirée en modifiant la dimension de l'ensemble (Aitken *et al.*, 2004).

9.1. La toxicocinétique

9.1.1 L'absorption

Les puits quantiques sont utilisés comme sondes fluorescentes dans l'imagerie médicale diagnostique et en thérapeutique, en raison de leurs propriétés optiques et de leur capacité à établir des liens covalents avec des peptides, des anticorps, des acides nucléiques ou avec d'autres molécules de faible poids (Smith *et al.* 2004). Chan et Nie en 1998, cités par Smith *et al.* (2004), ont été les premiers à démontrer *in vivo* que des puits quantiques de CdSe / ZnS enrobés d'acide mercaptoacétique pouvaient se lier à la transferrine sanguine. Ce complexe fluorescent était sélectivement absorbé par des cellules cancéreuses.

9.1.2. La distribution

9.1.2.1. L'exposition par inhalation
Aucune donnée

9.1.2.2. L'exposition cutanée
Aucune donnée

9.1.2.3. L'exposition par ingestion
Aucune donnée

9.1.2.4. L'exposition par d'autres voies

Dans une étude par voie intraveineuse chez la souris, Akerman *et al.* (2002) rapportent que la nature de l'enrobage de puits quantiques de CdSe / ZnS pouvait modifier la distribution de ces nanomatériaux dans les tissus et organes. Il s'est avéré que l'enrobage avec le PEG diminuait d'environ 95 % la captation par le foie et la rate et prolongeait la demi-vie sanguine des puits quantiques. D'autres types d'enrobages peptidiques augmentaient la distribution dans les poumons ou dans les tumeurs du sein qui ont été induites lors de l'expérience. Les auteurs notent l'absence de puits quantiques dans la peau recouvrant le site tumoral, dans le cerveau et dans les reins des animaux.

9.1.2.5. *In vitro*
Aucune donnée

9.1.3. Le métabolisme

Aucune donnée.

9.1.4. L'excrétion

Aucune donnée.

9.2. Les effets selon les voies d'exposition (administration)

9.2.1. L'exposition par inhalation

Aucune donnée

9.2.2. L'exposition cutanée

Aucune donnée

9.2.3. L'exposition par ingestion

Aucune donnée

9.2.4. L'exposition par d'autres voies

9.2.4.1. Les effets sur les organes

Aucune donnée

9.2.4.2. Les effets immunologiques et allergiques

Aucune donnée

9.2.4.3. Les effets sur la reproduction

Aucune donnée

9.2.4.4. Les effets sur le développement

Dubertret *et al.* (2002) ont injecté des puits quantiques de (CdSe)ZnS enrobés de *n*-poly(éthylène glycol) phosphatidyle éthanolamine (PEG-PE) et phosphatidylcholine (PC) dans des cellules embryonnaires de la grenouille *Xenopus*. Ils concluent à l'absence de toxicité significative pour le développement embryonnaire.

9.2.4.5. Les effets génotoxiques

Aucune donnée

9.2.4.6. Les effets cancérogènes

Aucune donnée.

9.2.4.7. Les effets cellulaires et humoraux

Dans une étude *in vitro*, Derfus *et al.* (2004) ont évalué la cytotoxicité des puits quantiques de CdSe. La viabilité des hépatocytes incubés dans une solution contenant les puits quantiques diminuait en fonction de la concentration (0,0625 < 0,25 < 1 mg/mL) et diminuait davantage si les puits quantiques avaient été soumis à des rayonnements ultraviolets (UV) pendant des durées de 1, 2 et 4 heures. Les puits quantiques qui avaient été exposés aux UV pendant 8 heures réduisaient la viabilité cellulaire de façon importante et comparable pour les trois concentrations (6 % de cellules viables). Les auteurs concluent à une cytotoxicité significative de puits quantiques de CdSe, secondaire à une oxydation de leur

surface et à la libération d'ions Cd^{2+} , reconnus cancérigènes pour l'homme. L'encapsulation des puits quantiques avec du ZnS avait tendance à réduire cet effet (66 % de viabilité cellulaire), mais il ne devenait presque nul que si les puits quantiques étaient encapsulés avec de l'albumine sérique bovine à 98 %.

Kirchner *et al.* (2005) ont mis en évidence la cytotoxicité de solutions de nanocristaux de CdSe, ainsi que de CdSe / ZnS sur des cellules tumorales et sur des fibroblastes humains. Cet effet était plus important si l'enrobage des nanocristaux était fait d'acide mercaptopropionique, enrobage instable, alors que des enrobages plus stables (PEG-silice) réduisaient la toxicité aux concentrations utilisées. Des enrobages de phosphosilicate augmentaient l'effet, produisant des ions Cd^{+2} à l'intérieur même de la cellule. Il faut noter que des nanoparticules inertes d'or enrobées de polymères avaient aussi un effet cytotoxique comparable à celui des nanoparticules de CdSe / ZnS. Les auteurs concluent que l'effet toxique peut être lié à l'effet direct des particules par précipitation sur les cellules et non seulement à la production d'ions Cd^{+2} .

Shiohara *et al.* (2004) ont étudié *in vitro* la cytotoxicité de puits quantiques de CdSe / ZnS enrobés d'acide mercaptoundécanoïque et d'albumine de sérum de moutons. Ils ont produit trois formes de puits quantiques qui différaient selon leur photoluminescence. Des cellules rénales de primates, des hépatocytes humains et des cellules de cancer du col utérin ont été exposés à 0, 0,05, 0,1 et 0,2 mg/mL pendant 24 heures. Les auteurs observent une diminution de la viabilité des 3 lignées cellulaires à des concentrations de 0,1 et 0,2 mg/mL, qui augmentait avec la concentration.

Green et Howman (2005) ont effectué une expérience *in vitro* où ils ont incubé de l'ADN à doubles brins en torsade dans une solution de sélénure de cadmium encapsulée dans du sulfite de zinc fonctionnalisé avec de la biotine en surface. Des rayonnements ultraviolets (UV) ont aussi été utilisés. Les résultats de cette étude démontrent que les puits quantiques altéraient l'ADN par la production de radicaux libres de SO_2 résultant de l'oxydation du ZnS. La proportion d'altérations de l'ADN variait en fonction de la présence (56 %) ou de l'absence (29 %) d'UV.

10. LES EFFETS DES AUTRES NANOMATÉRIAUX SUR LA SANTÉ

Aucune étude portant sur la toxicité des nanorobots, des nanodispositifs, des nanofilaments ou autres nanomatériaux n'a pu être répertoriée.

11. DISCUSSION

Plusieurs études ont été réalisées chez différentes espèces animales et chez l'homme afin de déterminer si des particules de dimensions nanométriques, les poussières ultrafines, ont des effets néfastes sur la santé. Dans la majorité des études existantes, les poussières ultrafines documentées sont des produits secondaires de réaction indésirables telles les fumées de soudage, les émissions de moteurs diesel, etc. Par contre, les nanoparticules sont essentiellement de nouvelles particules dont la fabrication mise sur leurs propriétés uniques basées sur les effets quantiques et qui permettent d'envisager de nouvelles perspectives industrielles et commerciales. L'introduction, de même que l'autre rapport sur les nanoparticules (Ostiguy *et al.*, 2006) résumant les grandes conclusions sur la toxicité des particules ultrafines. Il ressort clairement que les particules ultrafines, dont les propriétés granulométriques sont semblables aux nanoparticules, démontrent des effets toxiques de natures diverses et sur de nombreux organes, même s'ils sont absorbés presque uniquement par voie pulmonaire. Ces effets ont été démontrés chez l'animal et mesurés par différentes études cliniques et épidémiologiques chez l'homme.

La présente étude se concentre sur les différentes nanoparticules synthétisées avec un objectif d'utilisation industrielle. On y retrouve notamment les fullerènes, les nanotubes de carbone mono et multiparois, les nanoparticules organiques et inorganiques, les puits quantiques, les nanocoquilles, les nanocapsules et les nanosphères.

Les nanoparticules solubles se dissolvent et leurs effets toxiques sont reliés à leurs différentes composantes, indépendamment de la taille initiale de la particule. Ces effets sont bien connus et ne sont pas décrits ici. Par contre, la situation est tout à fait différente pour les nanoparticules insolubles ou très peu solubles (Oberdörster, 2005a, 2005b). Les données actuellement disponibles sur la toxicité des nanoparticules insolubles sont très limitées et ne permettent pas une évaluation quantitative du risque ou une extrapolation à l'homme pour aucune des nanoparticules de synthèse. Il est aisé de constater, à la lecture de ce rapport, le nombre important de situations pour lesquelles il n'y a absolument aucune information actuellement disponible. De plus, il ne faut pas oublier que les informations sont présentées par classes de produits, ces classes comptant de nombreux produits dont chacun peut démontrer des propriétés uniques. Par exemple, dans le cas des fullerènes, ces nanoparticules peuvent contenir de 28 à plus de 100 atomes de carbone. Des informations sont disponibles uniquement sur la forme contenant 60 atomes de carbone et avec une pureté qui, la plupart du temps, n'est pas documentée.

Néanmoins, les données actuellement disponibles sur quelques produits font ressortir plusieurs informations qui, quoiqu'elles soient très préliminaires, permettent déjà de conclure que les nanoparticules doivent être manipulées avec précaution et que l'exposition du travailleur doit être réduite au minimum car plusieurs effets toxiques ont été documentés.

La première particularité des nanoparticules réside dans leur mode de déposition pulmonaire où les particules, même si elles sont très petites, seront déposées tout au long de l'arbre pulmonaire et non uniquement au niveau alvéolaire. Oberdörster (2005a, 2005b) fait clairement ressortir que la clairance mucociliaire et la phagocytose sont des mécanismes de clairance pulmonaire bien documentés pour les particules micrométriques. De par leur taille, les particules nanométriques peuvent franchir les organes extra-pulmonaires. Ceci implique une migration des particules solides à travers les couches épithéliales de même qu'à travers les terminaisons nerveuses, le long des axones neuronaux jusqu'au système nerveux central.

Ainsi, des nanoparticules insolubles peuvent se retrouver dans le sang en ayant franchi les mécanismes de protection respiratoire ou gastro-intestinale et se distribuer vers les différents organes, partout dans l'organisme, incluant le cerveau et être stockées à l'intérieur même des cellules. Ces propriétés sont actuellement très étudiées en pharmacologie car elles pourraient permettre d'utiliser des nanoparticules comme vecteurs afin d'acheminer des médicaments à des sites ciblés de l'organisme. En contrepartie, des nanoparticules pourront se retrouver distribuées un peu partout dans l'organisme des travailleurs qui les inhalent. Or, plusieurs de ces nanoparticules ont démontré des effets toxiques importants.

La dose toxique pour des particules de taille microscopique est souvent exprimée par unité de masse. Cependant, pour des particules de taille nanométrique, cette notion n'est plus suffisante car elle ne tient pas compte du nombre de particules ni de la surface spécifique pour une masse donnée de particules (Oberdorster 2005a). Ces deux paramètres peuvent être extraordinairement élevés pour des nanoparticules et donc influencer directement leur toxicité. Il est donc plus judicieux d'exprimer la dose en fonction des caractéristiques des nanoparticules (nombre et surface) plutôt qu'en fonction de leur masse. Plusieurs études ont d'ailleurs clairement démontré que les effets toxiques mesurés sont directement reliés à la surface des nanoparticules mises en œuvre et non à leur masse.

Les nanoparticules ont une tendance naturelle à s'agglomérer, c'est-à-dire à se regrouper ensemble pour former des particules beaucoup plus grosses (Ostiguy *et al.*, 2006). Plusieurs, voire la majorité des applications industrielles, nécessitent des particules non agglomérées. Dans un tel contexte, les producteurs utilisent différentes stratégies post-synthèse afin de prévenir l'agrégation ou pour stimuler la désagrégation. En résumé, des modifications de surface sont apportées aux nanoparticules en fonction de l'application prévue, souvent en recouvrant la particule d'un produit chimique (Borm, 2003). Ces modifications de surface pourront avoir un impact majeur sur la toxicité ou l'innocuité des nanoparticules. Il devient alors important pour le fabricant, comme pour l'utilisateur, de tenir compte de cette réalité qui peut totalement modifier la toxicité d'un produit spécifique. Il existe peu d'information sur l'impact de ces propriétés de surface, sauf au niveau pharmacologique.

Les fullerènes

Plusieurs études de toxicité ont été réalisées pour les fullerènes. Quoique aucun effet cancérigène n'ait été observé suite à l'application cutanée chez la souris, plusieurs effets toxiques ont été rapportés suite à l'ingestion et l'injection chez le rat. L'injection intra-péritonéale a perturbé la reproduction chez la souris (mortalité, malformation, etc.). Des résultats contradictoires ont été obtenus lors de tests de génotoxicité sur des cellules non mammaliennes. Néanmoins, les informations existantes concernant les effets à la santé des fullerènes demeurent très limitées comme le fait ressortir le tableau 1. L'exposition potentielle des travailleurs étant principalement de nature pulmonaire, le tableau 1 fait clairement ressortir l'absence totale d'informations relativement à l'absorption par inhalation de même que l'absence totale de données chez l'homme.

Les nanotubes de carbone (CNT)

Les nanotubes de carbone peuvent être monoparois (SWCNT) ou multiparois (MWCNT) et être de pureté très variable. Des études toxicologiques ont été répertoriées uniquement pour des SWCNT.

Tableau 1. Informations existantes concernant les effets sur la santé des fullerènes¹

Effet	Voie			
	Inhalation ²	Cutanée	Ingestion	Autres
Toxicocinétique				▲
Irritation				
Systemique				
Aigu			▲	▲
Intermédiaire				
Chronique				
Neurologique				
Immunologique				
Développement				▲
Reproduction				
Génotoxique				▲
Cancer		▲		

¹ Études existantes chez l'humain (■) ou l'animal (▲). Adapté de l'ATSDR.

² Incluant l'instillation intratrachéale.

Aucune irritation cutanée chez l'humain et le lapin et aucune au niveau des yeux chez le lapin n'a été observée par Huczko et Lange (2001a). Cependant, Shvedova *et al.* (2003a) soulignent, entre autres, la possibilité de cancer et de troubles dermatologiques associés avec l'excès de fer (l'altération de la pigmentation, l'inflammation, la porphyrie, etc.).

L'étude exploratoire de Huczko *et al.* (2001b) n'a pas permis de montrer d'atteinte de la fonction pulmonaire ni d'anomalie dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire chez le cochon d'Inde. Shevedova *et al.* (2003b) concluent que l'exposition aux SWCNT non raffinés peut conduire à une augmentation de la toxicité pulmonaire des travailleurs à cause du stress oxydatif qui serait relié au fer associé aux SWCNT. Deux études ont montré que les types de SWCNT testés ont été capables de causer des granulomes chez le rat et la souris suite à une exposition aiguë (Warheit *et al.*, 2004; Lam *et al.*, 2004).

Dans le contexte québécois, deux hypothèses ont été soulevées en ce qui concerne les risques pour la santé de l'exposition aux CNT. Elles sont actuellement exclusivement spéculatives et nécessiteront d'être démontrées:

- 1) la formation des granulomes pulmonaires et la similarité avec les effets de certains agents, notamment le béryllium;
- 2) le cancer à cause de la similarité avec l'amiante.

La formation de granulomes pulmonaires a été démontrée chez le rat et la souris après une seule exposition par instillation intratrachéale. Leur formation a été observée lors de l'exposition à plusieurs agents d'origine professionnelle, notamment les métaux, ainsi que pour certaines maladies (tuberculose, sarcoïdose, etc.). Dans le contexte québécois, parmi les métaux, le béryllium retient particulièrement l'attention à cause de l'importance récente de la béryllose au Québec. La béryllose est une maladie qui se présente sous la forme d'une granulomatose systémique avec une atteinte pulmonaire prédominante, bien que plusieurs autres organes peuvent

aussi être atteints, et pour laquelle on invoque un mécanisme immuno-allergique (Service du répertoire toxicologique, 2005). Toutefois, l’inflammation et la composante immunologique impliquées dans la beryllose sont insuffisamment étayées en ce qui concerne les nanotubes de carbone pour permettre actuellement une extrapolation adéquate de l’un à l’autre. L’hypothèse reste toutefois à confirmer.

Selon plusieurs auteurs (The Royal Society, 2004; Hoet *et al.*, 2004a, 2004b; Harris, 1999) certains nanotubes de carbone (CNT) sont similaires aux fibres d’amiante. Plusieurs types de CNT contiennent du fer, p. ex. 26,9 % dans les CNT bruts et 2,14 % dans les CNT raffinés (Lam *et al.*, 2004). On retrouve également du fer dans des fibres d’amiantes du type amphibole qui en contiennent environ 30 % de leur poids. Shvedova *et al.* (2003a) mentionnent que plusieurs chercheurs ont observé qu’une quantité excessive de fer accélérât la croissance des cellules néoplasiques et que, chez l’humain et l’animal, les néoplasmes primaires se développent aux sites ayant des dépôts riches en fer. Ils mentionnent également que l’exposition importante aux matériaux ferreux en milieu de travail a été associée à l’augmentation du risque de cancer du poumon chez les travailleurs. Harris (1999) mentionne que la chrysotile et les CNT ont une structure tubulaire différente. L’hypothèse du cancer basée sur la similarité de structure avec l’amiante semble plausible mais elle est encore à confirmer. Cette comparaison rappelle la problématique de l’amiante au Québec avec une augmentation de l’incidence des cas de mésothéliome de la plèvre au cours de la période de 1982 à 1996 (De Guire *et al.*, 2004). En 2004, l’amiante demeure la substance ayant causé le plus de décès par maladie professionnelle au Québec (CSST, 2005).

Le tableau 2 résume les principales informations relatives aux effets toxiques évalués pour les nanofibres de carbone.

Tableau 2. Effets sur la santé documentés des nanotubes de carbone ¹

Effet	SWCNT				MWCNT			
	Voie				Voie			
	Inhalation ²	Cutaneée	Orale	Autres	Inhalation ²	Cutaneée	Orale	Autres
Toxicocinétique			▲					▲
Irritation		■ ▲						
Systémique								
	▲							
Neurologique								
Immunologique		■						
Développement								
Reproduction								
Génotoxique								
Cancer								

¹ Études existantes chez l’humain (■) ou l’animal (▲). Adapté de l’ATSDR.

² Incluant l’instillation intratrachéale.

Les nanoparticules inorganiques

Au niveau cutané, les études faites sur le TiO₂ dans diverses formulations de filtres solaires ne démontraient pas d'absorption au-delà du derme (sur de la peau saine) chez des sujets humains. Nous n'avons trouvé aucune autre étude sur l'exposition cutanée des nanoparticules, transposable au milieu de travail. Étudiant des nanoparticules d'argent de forme cristalline en application thérapeutique, Lam *et al.* (2004) et Poon et Burd (2004) soulèvent toutefois la possibilité de cytotoxicité sur de la peau lésée ou sur des fibroblastes ou kératinocytes humains en croissance.

Dans une étude par inhalation chez le rat visant à étudier le rôle de la taille des particules trouvées dans l'air pollué, Cassee *et al.* (2002) ont observé que les signes de toxicité pulmonaire et d'absorption pulmonaire de particules solubles de CdCl₂ étaient plus importants pour les nanoparticules que pour les particules fines ou grossières. L'étude comparative d'autres particules fines et ultrafines semble aussi indiquer que les effets d'une même substance sur les poumons comme l'inflammation, la fibrose et le cancer, sont plus importants à mesure que les dimensions particulières diminuent. Certains auteurs postulent que les nanoparticules pourraient échapper à la surveillance des macrophages alvéolaires et migrer vers le compartiment interstitiel, zone la plus vulnérable du système respiratoire (Oberdörster *et al.*, 1994 ; Warheit, 2004). Hohr *et al.* (2002) avaient aussi observé une augmentation de la réaction inflammatoire pulmonaire chez le rat, après inhalation de la forme nanoparticulaire du TiO₂ en comparaison avec la forme microparticulaire.

Au niveau pulmonaire, la translocation rapide de plusieurs types de nanoparticules vers la circulation sanguine a été observée dans plusieurs expériences chez l'animal (Kreyling *et al.*, 2002; Oberdörster *et al.*, 1994, 2002, 2005a, 2005b). Ce phénomène peut mener à la redistribution des nanoparticules dans les organes comme le foie. Tentant d'expliquer un lien entre la pollution atmosphérique et l'incidence de maladies cardiovasculaires, Nemmar *et al.* (2002a) avaient observé la translocation rapide vers le sang de particules de 5 à 10 nm de carbone radioactif inhalées par 5 sujets humains.

Des mécanismes alternatifs de translocation ont aussi été mis en évidence. Certaines nanoparticules inhalées ont traversé la barrière hémato-encéphalique pour être identifiées dans les zones cérébrales. Ce phénomène pourrait aussi être secondaire à la migration des nanoparticules le long des voies axonales, à partir des bulbes olfactifs. Selon Gatti et Rivasi (2002), des particules ingérées de moins de 20 µm (20 000 nm) peuvent traverser la barrière intestinale et se retrouver dans la circulation sanguine. De la persorption intestinale a été mise en évidence pour des nanoparticules d'or colloïdal (Hillyer et Albrecht, 2001).

Une étude de cas (Gatti, 2004) a mis en évidence que certaines nanoparticules et microparticules ont été retrouvées dans les parois intestinales et semblaient associées à des maladies inflammatoires de l'intestin et au cancer de l'intestin.

Bien qu'on reconnaisse que la toxicité des nanoparticules est souvent liée à leur petite taille, cet élément ne se vérifie pas toujours. Peters *et al.* (2004) démontrent dans leur étude *in vitro* que le Ni, un agent sensibilisant reconnu, ne provoquait pas de réaction cellulaire proinflammatoire lorsqu'il est administré sous forme nanoparticulaire. Le TiO₂ nanoparticulaire quant à lui, induit un tel effet, contrairement à sa forme microparticulaire. Plusieurs études sur le développement d'applications biopharmacologiques mettent en évidence une diminution de la toxicité générale ou de la cytotoxicité d'or colloïdal (Hainfeld *et al.*, 2004 ; Paciotti *et al.*, 2004), de sélénium (Zhang *et al.*, 2005a) ou de trioxyde d'arsenic (Zhou *et al.*, 2005) en formulations nanoparticulaires, en comparaison avec les formes non nanoparticulaires.

Au niveau des effets cellulaires, certaines études rapportent de la cytotoxicité des nanoparticules (Peters *et al.*, 2004 ; Germain *et al.*, 2003) ou le passage à travers les différentes membranes cellulaires (Tkachenko *et al.*, 2004).

Les nanoparticules organiques

Ce sont généralement des matériaux dans lesquels une substance biologique active est piégée, encapsulée ou adsorbée à la surface (Zimmer, 1999). Leur intérêt réside dans leur utilisation pour le transport et le ciblage optimal des médicaments.

Des essais ont été effectués avec divers types de nanoparticules : des nanoparticules polymériques (Kante *et al.*, 1982; Couvreur *et al.*, 1982; Gibaud *et al.*, 1996; Sakuma *et al.*, 2002), des nanoparticules colloïdales et des nanoparticules sphériques de nature lipidique (Fukui *et al.*, 2003).

Les résultats sont prometteurs quant à l'aspect thérapeutique, principalement pour les nanoparticules de nature organique, mais les données sont insuffisantes en ce qui concerne leur toxicité en milieu de travail.

Les nanocapsules, nanosphères, nanocoquilles et puits quantiques

Les nanocapsules, nanosphères et nanocoquilles sont principalement utilisées comme vecteurs pharmacologiques en biopharmacologie. Les puits quantiques sont particulièrement utilisés dans l'imagerie médicale.

Les études publiées sur ces nanomatériaux portent sur le développement des produits possédant une faible toxicité ou des propriétés très spécifiques (cibler un organe ou des cellules tumorales, contourner la voie digestive haute, traverser ou non la barrière hémato-encéphalique,...). Ce sujet dépasse le cadre de ce document. Il y avait peu d'études de toxicité pertinentes à l'exposition des travailleurs en milieu de travail.

Il ressort des études que l'enrobage de ces nanomatériaux peut en modifier la charge, l'affinité pour l'huile ou l'eau ou la stabilité physiologique. Les résultats des études comparatives sur diverses formes d'enrobage sont très variés et dépendent de l'application biomédicale qui est développée.

La toxicité de certains puits quantiques pourrait être liée à la libération d'ions cytotoxiques, à des mécanismes oxydatifs (Kirchner *et al.*, 2005) et à d'autres phénomènes moins bien élucidés (Shiohara *et al.*, 2004).

12. CONCLUSION

La nanotechnologie représente un domaine d'activité en pleine expansion qui va permettre la mise au point de matériaux aux propriétés inédites. Le nombre de travailleurs québécois exposés aux nanoparticules devrait s'accroître au cours des prochaines années et ce, dans un contexte où l'impact des nanoparticules sur la santé et la sécurité du travail est actuellement difficile à prévoir.

En effet, les connaissances actuelles des effets toxiques des nanoparticules sont relativement limitées. Néanmoins, les données disponibles indiquent que certaines nanoparticules insolubles peuvent franchir les différentes barrières de protection, se distribuer dans le corps et s'accumuler dans plusieurs organes. Des effets toxiques ont déjà été documentés aux niveaux pulmonaire, cardiaque, reproducteur, rénal, cutané et cellulaire alors que des nanoparticules peuvent se distribuer partout dans l'organisme, y compris à l'intérieur des cellules. Des accumulations significatives ont été démontrées au niveau des poumons, du cerveau, du foie, de la rate et des os.

La voie d'exposition la plus probable en milieu de travail demeure la voie pulmonaire. Or, il est important de réaliser que le site de dépôt des nanoparticules dans les poumons sera grandement affecté par les dimensions des nanoparticules, lesquelles dimensions peuvent changer substantiellement tout au long du procédé de production. À cause de leur très petite taille, ces particules offrent une très grande surface de contact par unité de masse. Il a d'ailleurs été clairement démontré que le degré de toxicité est lié à cette surface et aux propriétés de surface de ces nanoparticules et non à leur masse.

Il faut également bien garder en tête que le développement de nouveaux matériaux dans ce domaine se poursuit intensivement. Par exemple, l'encapsulation de fullerènes dans des nanotubes de carbone ou de nitrure de bore est en développement et les effets n'ont pas encore été étudiés (Won Kang et Hwang, 2004). De plus, les essais toxicologiques devront tenir compte que les nanoparticules subissent normalement des modifications de surface afin d'éviter l'agrégation. Actuellement, environ 90 % des nanoparticules de TiO₂ subissent un traitement post-production et sont recouvertes de substances minérales ou organiques (Borm, 2005). Or, il a clairement été démontré que les recouvrements de surface peuvent modifier radicalement les propriétés toxicologiques des nanoparticules.

Les effets toxiques documentés sur des animaux de même que les caractéristiques physico-chimiques des nanoparticules justifient, sur la base du principe de précaution, de prendre dès à présent toutes les mesures utiles pour limiter l'exposition et protéger la santé des personnes potentiellement exposées.

Dans un tel contexte, l'instauration de procédures strictes de prévention demeure la seule façon de prévenir tout risque de développement de maladies professionnelles autant au niveau des chercheurs et des étudiants qui font le développement de ces produits que des travailleurs qui oeuvrent à la synthèse, à la transformation ou à l'utilisation de nanoparticules.

13. BIBLIOGRAPHIE

- Aitken RJ, Creely KS, Tran CL, 2004. Nanoparticles: an occupational hygiene review. Sudbury, Suffolk, G.-B. HSE, 100p. Page d'accueil visionnée le 2/11/2004.
<http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr274.pdf>.
- Akerman ME, Chan WC, Laakkonen P, Bhatia SN, Ruoslahti E. 2002. Nanocrystal targeting in vivo. *Proc Natl Acad Sci U SA* 99 (20) : 12617-21.
- Aprahamian M, Michel C, Humbert W, Devissaguet JP, Damge C, 1987. Transmucosal passage of polyalkylcyanoacrylate nanocapsules as a new drug carrier in the small intestine. *Biol Cell* 61 (1-2) : 69-76.
- Arnall AH, 2003. Future technologies, today's choices, nanotechnology, artificial intelligence and robotics a technical, political and institutional map of emerging technologies. London, G.-B. Greenpeace Environmental Trust, 69 p. Page d'accueil visionnée le 7/06/2005
<http://www.greenpeace.org.uk/MultimediaFiles/Live/FullReport/5886.pdf>
- Babynin EV, Nuretdinov IA, Gubskaia VP, Barabanschikov BI, 2002. Study of mutagenic activity of fullerene and some of its derivatives using His+ reversions of Salmonella typhimurium as an example. *Genetika*. Apr 38 (4) : 453-7. [Article en Russe]
- Barlow PG, Donaldson K, MacCallum J, Clouter A, Stone V, 2005. Serum exposed to nanoparticle carbon black displays increased potential to induce macrophage migration. *Toxicol Lett* 155 (3) : 397-401.
- Bodegal M, Gleiche M, Guibert JC, Hoffschulz H, Locatelli S, Malsh I, Morrison M, Nicollet C, Wagner V, 2003. Nanotechnology and its implications for the health of the EU citizen. Mark Morrison, Éd., <http://www.Nanoforum.org>.
- Borm PJA, 2003. Toxicology of ultrafine particles. Rapport d'un atelier du BIA sur « ultrafine aerosols at workplaces ». Rapport du BIA, le Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz, Allemagne, p 41 – 92.
- Borm PJA, Schins RPF, Albrecht CA, 2004. Inhaled particles and lung cancer. Part B: Paradigms and risk assessment. *Int J Cancer*. 110 (1) : 3-14. Review.
- Borm PJA, 2005. Hazards and risks of nanomaterials: a look forward. Compte-rendu du First International Symposium on Occupational Health Implications of Nanomaterials, 12 au 14 octobre 2004, Buxton, Grande-Bretagne, édité par le Health and Safety Executive Grande-Bretagne et le National Institute for Occupational Safety and Health, États-Unis, juillet 2005, p 65-71.
http://www.hsl.gov.uk/capabilities/nanosymrep_final.pdf.
- Brenneman KA, Wong BA, Buccellato MA, Costa ER, Gross EA, Dorman DG, 2000. Direct olfactory transport of inhaled manganese (54MnCl₂) to the rat brain: toxicokinetic investigations in a unilateral nasal occlusion model. *Toxicol Appl Pharmacol* 169:238-248.
- Brown JS, Zeman KL, and Bennett WD, 2002. Ultrafine Particle Deposition and Clearance in the Healthy and Obstructed Lung. *Am J Respir Crit Care Med* 166 : 1240-1247.
- Bruske-Hohlfeld I, Peters A, Wichmann HE, 2005. Epidemiology of nanoparticles. Compte-rendu du First International Symposium on Occupational Health Implications of Nanomaterials, 12 au 14 octobre 2004, Buxton, Grande-Bretagne, édité par le Health and Safety Executive Grande-Bretagne et le National Institute for Occupational Safety and Health, États-Unis, juillet 2005, p 53-58.
http://www.hsl.gov.uk/capabilities/nanosymrep_final.pdf.
- Cahouet A, Denizot B, Hindre F, Passirani C, Heurtault B, Moreau M, Le Jeune J, Benoit J, 2002. Biodistribution of dual radiolabeled lipidic nanocapsules in the rat using scintigraphy and gamma counting. *Int J Pharm* 242 (1-2) : 367-71.
- Cassee FR, Muijser H, Duistermaat E, Freijer JJ, Geerse KB, Marijnissen JC, Arts JH, 2002. Particle size-dependent total mass deposition in lungs determines inhalation toxicity of cadmium chloride aerosols in rats. Application of a multiple path dosimetry model. *Arch Toxicol* 76 (5-6) : 277-86.
-

- Chen HH, Yu C, Ueng TH, Chen S, Chen BJ, Huang KJ, Chiang LY, 1998. Acute and subacute toxicity study of water-soluble polyalkylsulfonated C₆₀ in rats. *Toxicol Pathol* 26 (1) : 143-51.
- Cherukuri P, Bachilo SM, Litovsky SH, Weisman RB, 2004. Near-infrared fluorescence microscopy of single-walled carbon nanotubes in phagocytic cells. *J Am Chem Soc* 126 : 15638-15639.
- Christiansen K, 2004. Background paper on environmental and risk aspects of nanotechnology. Copenhagen: Ministry of Science, Technology and Innovation. 30 p.
- Commission Européenne, 2004. Direction générale santé et protection des consommateurs. *Nanotechnologies, a preliminary risk analysis on the basis of a workshop organized in Brussels on 1-2 March 2004 by the Health and Consumer Protection Directorate General of the European Commission*. Luxembourg : Office des publications officielles des Communautés Européennes, 2004, 143 p. Page d'accueil visionnée le 7/06/2005.
http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/documents/ev_20040301_en.pdf
- Couvreur T, Kante B, Grislain L, Roland, M, Speiser, P, 1982. Toxicity of polyalkyl-cyanoacrylate nanoparticles II: doxorubicin-loaded nanoparticles. *J Pharm Sci* 71 (7) : 790-792.
- CSST, 2005. Rapport annuel d'activité 2004. Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec, 79 p.
- Cui D, Tian F, Ozkan CS, Wang M, Gao H, 2005. Effect of single wall carbon nanotubes on human HEK293 cells. *Toxicol Lett* 155 : 73-85.
- Daigle CC, Chalupa DC, Gibb FR, Morrow PE, Oberdörster G, Utell MJ, 2003. Ultrafine particle deposition in humans during rest and exercise. *Inhal Toxicol* 15 : 539-552.
- De Guire L, Camus M, Case B, Langlois A, Laplante O, Lebel G, Lévesque B, Rioux M, Siemiatycki J, 2003. Épidémiologie des maladies reliées à l'exposition à l'amiante : rapport. Sous-comité sur l'épidémiologie des maladies reliées à l'exposition à l'amiante. INSPQ. INSPQ-2003-046. <http://www.inspq.qc.ca/>.
- Derfus AM, Chan WCW, Bhatia SN, 2004. Probing the cytotoxicity of semiconductor quantum dots. *Nanoletters* 4 (1).
- Donaldson K, Stone V, Clouter A, Renwick L, MacNee W, 2001. Ultrafine particles. *Occup Environ Med* 58 (3) : 211-6.
- Donaldson K, 2005. The toxicology of airborne nanoparticules p 30-34. Compte-rendu du First International Symposium on Occupational Health Implications of Nanomaterials, 12 au 14 octobre 2004, Buxton, Grande-Bretagne, édité par le Health and Safety Executive Grande-Bretagne et le National Institute for Occupational Safety and Health, États-Unis, juillet 2005 et disponible sur http://www.hsl.gov.uk/capabilities/nanosymrep_final.pdf.
- Dorman DC, Brenneman KA, McElveen AM, Lynch SE, Roberts KC, Wong BA, 2002. Olfactory transport: a direct route of delivery of inhaled manganese phosphate to the rat brain. *J Toxicol Environ Health* 65 : 1493-1511.
- Douglas DJ, Davis SS, Illum L, 1996. Biodistribution of poly(butyl 2-cyanoacrylate) nanoparticules in rabbits. *Int J Pharm* 34 : 146-152.
- Dreher KL, 2003. Nanotechnology implications in health and the environment. In: National science and technology council. Committee on technology. Subcommittee on nanoscale science engineering and technology. *Nanotechnology grand challenge in the environment*, p. 40-44. Arlington, Virginia, National Science and Technology Council. Page d'accueil visionnée le 8/06/2005
http://134.67.99.14/ncer/nano/publications/nanotechnology_4-20-04.pdf.
- Dubertret B, Skourides P, Norris DJ, Noireaux V, Brivanlou AH, Libchaber A. 2002. In vivo imaging of quantum dots encapsulated in phospholipid micelles. *Science* 298 (5599) : 1759-62.
- Durrenberger F, Hock J, Hohener K, 2004. *Overview of completed and ongoing activities in the field: safety and risks of nanotechnology*. Arbon, Suisse, Tamas Ag. 60 p. Page d'accueil visionnée le 7/06/2004
[http://www.temas.ch/nano/nano_homepage.nsf/vwRes/Safety/\\$FILE/NANOSafety_Version2_2.pdf](http://www.temas.ch/nano/nano_homepage.nsf/vwRes/Safety/$FILE/NANOSafety_Version2_2.pdf).
-

- Elder ACP, Gelein R, Finkelstein JN, Cox C, Oberdörster G, 2000. Pulmonary inflammatory response to inhaled ultrafine particles is modified by age, ozone exposure, and bacterial toxin. *Inhalation Toxicology* 12 (Suppl. 4) : 227-246.
- Elder ACP, Gelein R, Azadniv M, Frampton M, Finkelstein J, Oberdorster G, 2002. Systemic interactions between inhaled ultrafine particles and endotoxin. *Ann Occup. Hyg* 46 (Suppl 1) : 231-234.
- Elder ACP, Gelein R, Azadniv M, Frampton M, Finkelstein J, Oberdorster G, 2004. Systemic effects of inhaled ultrafine particles in two compromised, aged rat strains. *Inhal Toxicol* 16 : 461-471.
- Feigenbaum D, Nsamirisi A, Sinclair-Desgagné B, 2004. *Les Nanotechnologies: leurs bénéfiques et leurs risques potentiels*. Montréal, CIRANO, 45 p. Page d'accueil visionnée le 13/10/2004
<http://www.cirano.qc.ca/pdf/publication/2004s-44.pdf>
- Ferin J, Oberdörster G, Penney DP, 1992. Pulmonary retention of fine and ultrafine particles in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 6 : 535-542.
- Fernandez-Urrusuno R, Fattal E, Feger J, Couvreur P, Therond P, 1997. Evaluation of hepatic antioxidant systems after intravenous administration of polymeric nanoparticles. *Biomaterials* 18 : 511-517.
- Fukui H, Koike T, Saheki A, Sonoke S, Tomii Y, Seki J, 2003. Evaluation of the efficacy and toxicity of amphotericin B incorporated in lipid nano-sphere (LNS®). *Int J Pharm.* 263 (1-2) : 51-60.
- Gatti AM, 2004. Biocompatibility of micro- and nano-particles in the colon. Part II. *Biomaterials* 25 (3) : 385-92.
- Germain MA, Hatton A, Williams S, Matthews JB, Stone MH, Fisher J, Ingham E, 2003. Comparison of the cytotoxicity of clinically relevant cobalt-chromium and alumina ceramic wear particles in vitro. *Biomaterials* 24 (3) : 469-79.
- Gibaud S, Demoy M, Andreux JP, Weingarten C, Gouritin B, Couvreur P, 1996. Cells involved in the capture of nanoparticles in hematopoietic organs. *J Pharm Sci* 85 (9) : 944-950.
- Goodman CM, McCusker CD, Yilmaz T, Rotello VM, 2004. Toxicity of gold nanoparticles functionalized with cationic and anionic side chains. *Bioconjug Chem* 15 (4) : 897-900.
- Green TR, Fisher J, Stone MH, Wroblewski BM, Ingham E, 1998. Polyethylene particles of a 'critical size' are necessary for the induction of cytokines by macrophages in vitro. *Biomaterials* 19: 2297-2302.
- Green M, Howman E, 2005. Semiconductor quantum dots and free radical induced DNA nicking. *Chem Commun (Camb)* (1): 121-3.
- Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM, 2004. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Phys Med Biol* 49 (18) : N309-15.
- Hameed Hyder MA, 2003. *Nanotechnology and environment: potential applications and environmental implications of nanotechnology*. Master's Thesis, Technische Universität Hamburg-Harburg, Allemagne. Page d'accueil visionnée le 5/05/2005
<http://www.nanoforum.de/dateien/temp/HyderFinalV-NT Thesis.pdf?03052005151941>
- Harris PJF, 1999. Carbon nanotubes and related structures. Cambridge University Press, 279 p. [
- Health and Safety Executive. 2004. Health effects of particles produced for nanotechnologies., Health and Safety Executive, Grande-Bretagne. 37 pages et annexes.
- Hett A, 2004. *Nanotechnology: small matter, many unknowns*. Zurich, Suisse, Swiss Re, Page d'accueil visionnée le 3/06/2004. [http://www.swissre.com/INTERNET/pwsfilpr.nsf/vwFilebyIDKEYLu/ULUR-68AKZF/\\$FILE/Publ04 Nano_en.pdf](http://www.swissre.com/INTERNET/pwsfilpr.nsf/vwFilebyIDKEYLu/ULUR-68AKZF/$FILE/Publ04 Nano_en.pdf)
- Hillyer JF, Albrecht RM, 2001. Gastrointestinal persorption and tissue distribution of differently sized colloidal gold nanoparticles. *J Pharm Sci* 90 (12) : 1927-36.
- Hoet PHM, Bruske-Hohlfeld I, Salata OV, 2004a. Nanoparticles - known and unknown health risks. *J Nanobiotechnology* 2 (1) : 12.
- Hoet PHM, Nemmar A, Nemery B, 2004b. Health Impact of nanomaterials? *Nature Biotech* 22 (1) : 19.
-

- Hohr D, Steinfartz Y, Schins RP, Knaapen AM, Martra G, Fubini B, Borm PJ, 2002. The surface area rather than the surface coating determines the acute inflammatory response after instillation of fine and ultrafine TiO₂ in the rat. *Int J Hyg Environ Health* 205 (3) : 239-44.
- Holister P, Roman V, Harper T, 2003. *Fullerenes. Technology White Papers #7*. [S.l.] Cientifica, 2003, 12 p. Page d'accueil visionnée le 26/04/2004.
http://www.cientifica.com/html/Whitepapers/wpfiles/fullerenes_WP.pdf
- Huczko A, Lange H, 2001a. Carbon nanotubes: experimental evidence for a null risk of skin irritation and allergy. *Fullerene Sci Technol* 9 (2) : 247-250.
- Huczko A, Lange H, Calko E, Grubek-Jaworska H, Droszcz P, *et al.*, 2001b. Physiological testing of carbon nanotubes: are they asbestos-like? *Fullerene Sci Technol* 9 (2): 251-254.
- Hussain N, Jaitley V, Florence AT, 2001. Recent advances in the understanding of uptake of microparticulates across the gastrointestinal lymphatics. *Adv Drug Deliv Rev* 50 (1-2) : 107-42.
- Iijima, S, 1991. Helical microtubules of graphite carbon. *Nature* 354: 56-58.
- Iwata N, Mukai T, Yamakoshi TN, Hara S, Yanase T, Shoji M, Endo T, Miyata N, 1998. Effects of C₆₀, a fullerene, on the activities of glutathione s-transferase and glutathione-related enzymes in rodent and human livers. *Fullerene Science and Technology* 6 (2) : 213-226.
- Jani P, Halbert GW, Langridge J, Florence AT, 1990. Nanoparticle uptake by rat gastrointestinal mucosa : quantification and particle size dependancy. *J Pharm Pharmacol* 42 : 821-826.
- Jaques PA, Kim CS, 2000. Measurement of total lung deposition of inhaled ultrafine particles in healthy men and women. *Inhal Tox* 12: 715-731.
- Jia G, Wang H, Tan L, 2005. Cytotoxicity of carbon nanomaterials: single-wall nanotube, multi-wall nanotube, and fullerene. *Env Sci Technol* 39 (5) : 1378-1383.
- Kamat JP, Devasagayam TPA, Privadarsini KI, 1998. Oxydative damage induced by the fullerene C₆₀ on photosensitization in rat liver microsomes. *Chemico-Biological Interactions*. Vol. 114, p. 145-159.
- Kante B, Couvreur P, Dubois-Krack G, De Meester C, Guiot P, Roland M, Mercier M, Speiser P, 1982. Toxicity of polyalkylcyanoacrylate nanoparticles I: free nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 71 (7) : 786-790.
- Katz LC, Burkhalter A, Dreyer WJ, 1984. Fluorescent latex microspheres as a retrograde neuronal marker for in vivo and in vitro studies of visual cortex. *Nature* 310: 498-500.
- Kim CS, Jaques PA, 2000. *Phil Trans Roy Soc London A* 358: 2693-2705.
- Kirchner C, Liedl T, Kudera S, Pellegrino T, Munoz Javier A, Gaub HE, Stolzle S, Fertig N, Parak WJ, 2005. Cytotoxicity of colloidal CdSe and CdSe/ZnS nanoparticles *Nano Lett* 5 (2) : 331-8.
- Koziara JM, Lockman PR, Allen DD *et al.*, 2003. In situ blood-brain barrier transport of nanoparticles. *Pharm Res* 20 (11) : 1772-1778.
- Kreuter J, (2001). Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs. *Advance Drug Delivery Reviews* 47 : 65-81.
- Kreyling WG, Scheuch G, 2000. Chapter 7: Clearance of Particles deposited in the lungs. *In: Particle lungs interactions* (Gehr P, Heyder J, Eds), NewYork – Basel: Marcel Dekker Inc, 323-376.
- Kreyling WG, Semmler M, Erbe F, Mayer P, Takenaka S, Schultz H *et al.* 2002. Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lungs epithelium to extrapulmonary organs in size dependent but very low. *J Tox Environ Health* 65 (20) : 1513-1530.
- Kroto HW, Heath JR, O'Brian SC, 1985. C₆₀: Buckminsterfullerene. *Nature* 318: 162-163.
- Lademann J, Weigmann H, Rickmeyer C, Barthelmes H, Schaefer H, Mueller G, Sterry W, 1999. Penetration of titanium dioxide microparticles in a sunscreen formulation into the horny layer and the follicular orifice. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 12 (5) : 247-56.
- Lam PK, Chan ES, Ho WS, Liew CT, 2004a. In vitro cytotoxicity testing of a nanocrystalline silver dressing (Acticoat) on cultured keratinocytes. *Br J Biomed Sci* 61 (3) : 125-7.
-

- Lam CW, James JT, McCluskey R, Hunter RL, 2004b. Pulmonary toxicity of single-wall nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. » *Toxicological Sciences* 77 : 126-134.
- Lamy P, 2005. Nanomatériaux: Risques pour la santé et l'environnement. Centre National des Risques Industriels et Centre de Recherche sur la Matière Divisée.
- Leong-Morgenthaler P, Horlbeck J, Suter F, Zulli F, 1997. Application of small lipid nanoparticles in vitro mutation assays. *In vitro Toxicology* 10 (1) : 129-132.
- Lockman PR, Mumper RJ, Khan MA, Allen DD, 2002. Nanoparticle technology for drug delivery across the blood-brain barrier. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 28 (1) : 1-12.
- Lockman PR, Koziara J, Roder KE, Paulson J, Abbruscato TJ, Mumper RJ, Allen DD, 2003. In vivo and in vitro assessment of baseline blood-brain barrier parameters in the presence of novel nanoparticles. *Pharm Res* 20 (5) : 705-713.
- Lucarelli M, Gatti AM, Savarino G, Quattroni P, Martinelli L, Monari E, Boraschi D, Woolley DE, Tetlow LC, 2004. Innate defence functions of macrophages can be biased by nano-sized ceramic and metallic particles. Mast cell activation and its relation to proinflammatory cytokine production in the rheumatoid lesion. *Eur Cytokine Netw* 15 (4) : 339-46.
- Maitz MF, Pham MT, Wieser E, Tsyganov I, 2003. Blood compatibility of titanium oxides with various crystal structure and element doping. *J Biomater Appl* 17 (4) : 303-19.
- Malsch I, Gleiche M, Hoffschulz H, Locatelli S, Nicollet C, Guibert JC, Bøgedal M, Morrison M, Oud M, 2004. *Benefits, risks, ethical, legal and social aspects of nanotechnology*. [S.l.], Nanoforum, 2004. 162 p., (Nanoforum General Reports on Nanotechnology in Europe 4) Page d'accueil visionnée le 3/08/2004. <http://www.nanoforum.de/dateien/temp/ELSIcomplete.pdf?22072004155706>
- Mark D, 2005. Nanomaterials a risk to health at work? Proceedings of the first international symposium on occupational health implications of nanomaterials. Édité par Health and Safety Laboratory et le National Institute for Occupational Safety and Health, juillet 2005, 160 p.
- Meng., C. Y. et al. (2004). Biocompatibility and security of new type nano-hydroapatite crystals and polyamide for bone reconstruction and repair after implanting in vivo. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation (China)*. Vol. 8, No. 29, p. 6330-6333. Article en chinois
- Monteiro-Riviere NA, Namanich R, Inman A, Wang Y, Riviere J, 2005. Multi-walled carbon nanotube interactions with human epidermal keratinocytes. *Toxicol Lett.* 155 : 377-384.
- Morrison M, Bøgedal M, Gleiche M, Guibert JC, Hoffschulz H, Locatelli S, Malsch I, Nicollet C, Wagner V, 2003 Nanotechnology and its Implications for the Health of the EU Citizen. Publié par Nanoforum, décembre 2003, 200 p. site internet [http://www.nanoforum.org/dateien/temp/Nanotechnology and its Implication for the Health of the EU Citizen \(18.12.03\).pdf?01032005154431](http://www.nanoforum.org/dateien/temp/Nanotechnology%20and%20its%20Implication%20for%20the%20Health%20of%20the%20EU%20Citizen%20(18.12.03).pdf?01032005154431)
- Moussa F, Pressac M, Genin E, Roux S, Trivin F, Rassat A, Ceolin R, Szwarc H, 1997. Quantitative analysis of C60 fullerene in blood and tissues by high-performance liquid chromatography with photodiode-array and mass spectrometric detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 696 (1) : 153-9.
- Nelson MA, Domann FE, Bowden GT, Hooser SB, Fernando Q, Carter DE, 1993. Effects of acute and subchronic exposure of topically applied fullerene extracts on the mouse skin. *Toxicol Ind Health* 9 (4) : 623-30.
- Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, Dindsdale D, Thomeer M, Hoylaerts MF, Vanbilloen H, Mortelmans L, Nemery B, 2002a. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation* 105 (4) : 411-4.
- Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PHM, Dindsdale D, Smith T, Xu H *et al.*, 2002b. Ultrafine particles affect experimental thrombosis in an in vivo hamster model. *Am J Respir Crit Care Med* 166 : 998-1004.
- Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PHM, Vermynen J, Nemery B, 2003. Size effect of intratracheally instilled particles on pulmonary inflammation and vascular thrombosis. *Toxicol Appl Pharm* 186 : 38-45.
-

- Nikula KJ, Avila KJ, Griffith WC, Mauderly JL, 1997. Lung tissue responses and sites of particle retention differ between rats and Cynomolgus monkeys exposed chronically to diesel exhaust and coal dust. *Fund Appl Toxicol* 37: 37-53.
- Oberdörster G, Ferin J, Gelein R, Soderholm SC, Finkelstein J, 1992. Role of the alveolar macrophage in lung injury: studies with ultrafine particles. *Environ Health Persp* 97: 193-197.
- Oberdörster G, Ferin J, Lehnert BE, 1994. Correlation between particle size, in vivo particle persistence, and lung injury. *Environ Health Perspect* 102 (Suppl 5) : 173-9.
- Oberdörster G, Finkelstein JN, Johnston C, Gelein R, Cox C, Baggs R *et al.*, 2000. HEI Research Report : Acute pulmonary effects of ultrafine particles in rats and mice. HEI Research Report No. 96, August, 2000, Health Effects Institute.
- Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Lunts A, Kreyling W, Cox C, 2002. Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Environ Health A* 65 (20) : 1531-43.
- Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, Cox C, 2004. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol* 16 (6-7) : 437-45.
- Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J, 2005a. Nanotechnology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles, *Environ Health Perspec* 113 (7) : 823-839.
- Oberdörster G, 2005b. Inhaled Nano-sized Particles: Potential effects and Mechanisms. *Compte-rendu du First International Symposium on Occupational Health Implications of Nanomaterials*, 12 au 14 octobre 2004, Buxton, Grande-Bretagne, p 35-46. Édité par le Health and Safety Executive Grande-Bretagne et le National Institute for Occupational Safety and Health, États-Unis, juillet 2005 et disponible sur http://www.hsl.gov.uk/capabilities/nanosymrep_final.pdf.
- Ostiguy C, Malo S, Asselin P, 2003. Synthèse des connaissances scientifiques sur les risques d'atteinte à la santé suite à une exposition professionnelle au manganèse, rapport IRSST # R-339, IRSST, Montréal, 41 p.
- Ostiguy C, Asselin P, Malo S, Nadeau D, Dewals P, 2005. Prise en charge du manganisme d'origine professionnelle. Consensus d'un groupe d'experts, rapport IRSST #R-416, IRSST, Montréal, 62 p.
- Ostiguy C, Lapointe G, Ménard L, Cloutier Y, Trottier M, Boutin M, Antoun M, Normand C, 2006. Les nanoparticules : État des connaissances sur les risques en santé et sécurité du travail, rapport IRSST soumis, IRSST, Montréal.
- Paciotti GF, Myer L, Weinreich D, Goia D, Pavel N, McLaughlin RE, Tamarkin L, 2004. Colloidal gold: a novel nanoparticle vector for tumor directed drug delivery. *Drug Deliv* 11 (3) : 169-83.
- Pantarotto D, Briand JP, Prato M, Bianco A, 2004. Translocation of bioactive peptides across cell membranes by carbon nanotubes. *Chem Comm* 16-17.
- Pekkanen J, Peters A, Hoek G, Tiittanen P, Brunekreff B, de Hartog J, *et al.* 2002. Particulate air pollution and risk of ST-segment depression during repeated submaximal exercise tests among subjects with coronary heart disease. The exposure and risk assessment for fine and ultrafine particles in ambient air (ULTRA) study. *Circulation* 106 : 933-938.
- Penttinen P, Timonen KL, Tiittanen P, Mirme A, Ruuskanen J, Pekkanene J, 2001. Ultrafine particles in urban air and respiratory health among adult asthmatics. *Eur Resp J* 17 (3) : 428-435.
- Peters A, Wichmann HE, Tuch T, Heinrich J, Heyder J, 1997. Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles. *Am Resp Crit Care Med* 155 : 1376-1383.
- Peters K, Unger RE, Kirkpatrick CJ, Gatti AM, Monari E, 2004. Effects of nano-scaled particles on endothelial cell function in vitro: studies on viability, proliferation and inflammation. *J Mater Sci Mater Med* 15 (4) : 321-5.
- Pietropaoli AP, Frampton MW, Hyde RW, *et al* (2005). *Inhalation Toxicol*, in press.
- Poon VK, Burd A, 2004. In vitro cytotoxicity of silver: implication for clinical wound care. *Burns* 30 (2) : 140-7.
- Rajagopalan P, Wudl F, Schinazi RF, Boudinot FD, 1996. Pharmacokinetics of a water-soluble fullerene in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 40 (10) : 2262-5.
-

- Royal Society & Royal academy of engineering, 2004. Nanoscience and Nanotechnologies: opportunities and uncertainties. Juillet 2004. The Royal Society, Grande-Bretagne, 116 p.
- Sakuma S, Sudo R, Suzuki N, Kikuchi H, Takamori H, Sato T, Minamitake Y, Hayashi Y, Sugita O, Hiwatari K, Kishida A, Akashi M, 2002. Behavior of Mucoadhesive Nanoparticles Having Hydrophilic Polymeric Chains in the Intestinal Membrane, *J Control Rel* 81 : 281-290.
- Salehi F, 2005. Neurotoxicity and neurobehavioral effects of manganese phosphate/sulfate mixture in male Sprague-Dawley rats following subchronic inhalation exposure. Thèse de doctorat, Université de Montréal, Montréal.
- Sayes C, Fortner J, Guo W, Lyon D, Boyd AM, Ausman KD, *et al.*, 2004. The differential cytotoxicity of water-soluble fullerenes. *Nano letters* 4 (10) : 1881-1887.
- Schiller CF, Gebhart J, Heyder J, Rudolf G, Stahlhofen W, 1988. Deposition of monodisperse insoluble aerosol particles in the 0.0005 to 0.2 µm size range within the human respiratory tract. *Ann Occup Hyg* 32 (suppl 1) : 41-49.
- Schulz J, Hohenberg H, Pflucker F, Gartner E, Will T, Pfeiffer S, Wepf R, Wendel V, Gers-Barlag H, Wittern KP, 2002. Distribution of sunscreens on skin. *Adv Drug Deliv Rev* 54 (Suppl 1) : S157-63.
- Sera N *et al.*, 1996. Mutagenicity of the fullerene C60-generated singlet oxygen dependent formation of lipid peroxides. *Carcinogenesis* 17 (10) : 2163-9.
- Service du répertoire toxicologique, 2005. Béryllium. CSST – Service du répertoire toxicologique, Montréal, <http://www.reptox.csst.qc.ca/Documents/PlusEncore/bibliographies/HTM/Beryllium.htm>.
- Shiohara A, Hoshino A, Hanaki K, Suzuki K, Yamamoto K, 2004. On the cytotoxicity caused by quantum dots. *Microbiol Immunol* 48 (9) : 669-75.
- Shvedova AA, Castranova V, Kisin E, Schwegler-Berry D, Murray AR, Gandelsman VZ, Maynard A, Baron P, 2003a. Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells. *J Toxicol Environ Health A* 66 : 1909-1926.
- Shvedova AA, Kisin E, Murray AR, Schwegler-Berry D, Gandelsman VZ, Baron P *et al.*, 2003b. Exposure of human bronchial cells to carbon nanotubes caused oxidative stress and cytotoxicity. In: Proceedings of the Meeting of the SFRR Europe 2004, Ioannina, Grèce, 91-103.
- Smith AM, Gao X, Nie S, 2004. Quantum-Dot Nanocrystals for In-vivo Molecular and Cellular Imaging. *Photochem Photobiol* 80 : 377-385.
- Tabata Y, Ikada Y, 1988. Effect of the size and surface charge of polymer microspheres on their phagocytosis by macrophages. *Biomaterials* 9 : 356-362.
- Tjälve H, Henriksson J, 1999. Uptake of metals in the brain via olfactory pathways. *NeuroToxicology* 20 (2-3) : 181-196.
- Tkachenko AG, Xie H, Liu Y, Coleman D, Ryan J, Glomm WR, Shipton MK, Franzen S, Feldheim DL, 2004. Cellular trajectories of peptide-modified gold particle complexes: comparison of nuclear localization signals and peptide transduction domains. *Bioconjug Chem* 15 (3) : 482-90.
- Torres-Lugo M, Garcia M, Record R, Peppas NA, 2002. Physicochemical behavior and cytotoxic effects of p(methacrylic acid-g-ethylene glycol) nanospheres for oral delivery of proteins. *J Control Release* 80 (1-3) : 197-205.
- Tsuchiya T, Oguri I, Nakajima Y, Yamakoshi YN, Miyata N, 1996. Novel harmful effects of [60] fullerene on mouse embryos in vitro and in vivo. *FEBS Lett.* 393 (9 September 1996) : 139-145.
- Wang H, Wang J, Deng X, Sun H, Shi Z, Gu Z, Liu Y, Zhao Y, 2004. Biodistribution of carbon single-wall carbon nanotubes in mice. *J Nanosci Nanotech* 4 (8) : 1019-1024.
- Warheit DB, Laurence BR, Reed KL, Roach DH, Reynolds GAM, Webb TR, 2004. Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. *Tox Sci* 77 : 117-125.
-

Warheit DB, Laurence BR, Reed KL, Roach DH, Reynolds GAM, Webb TR, 2005. Pulmonary bioassay Toxicity Study in rats with single wall carbon nanotubes. Compte-rendu du First International Symposium on Occupational Health Implications of Nanomaterials, 12 au 14 octobre 2004, p 59-64. Buxton, Grande-Bretagne, édité par le Health and Safety Executive Grande-Bretagne et le National Institute for Occupational Safety and Health, États-Unis, juillet 2005 et disponible sur http://www.hsl.gov.uk/capabilities/nanosymrep_final.pdf

Wichmann HE, Spix C, Tuch T, Wölke G, Peters A, Heinrich H, Kreyling WG, Heyder J, 2000. Daily mortality and fine and ultrafine particles in Erfurt, Germany. Part 1: role of particle number and particle mass. HEI Research Report # 98 : Health Effects Institute, Boston, Ma.

Witschger O, Fabriès JF, 2005. Particules ultra-fines et santé au travail 1- caractéristiques et effets potentiels sur la santé, INRS – Hygiène et sécurité du travail – Cahiers de notes documentaires – 2e trimestre 2005, 199 : 21-35.

Won Kang J, Jung Hwang H, 2004. Comparison of C60 encapsulations into carbon and boron nitride nanotubes. *Condens Matter* 16 : 3901-3908.

Yang XL, Fan CH, Zhu HS, 2002. Photo-induced cytotoxicity of malonic acid [C₆₀]fullerene derivatives and its mechanism. *Toxicol in vitro* 16 : 41-46.

Zakharenko LP *et al*, 1997. [Determination of the genotoxicity of fullerene C60 and fullerol using the method of somatic mosaics on cells of *Drosophila melanogaster* wing and SOS-chromotest] *Genetika*. 33 (3) : 405-9. [Article en Russe]

Zhang Q, Kusaka Y, Donaldson K, 2000. Comparative pulmonary responses caused by exposure to standard cobalt and ultrafine cobalt. *J Occup Health* 42 : 179-184.

Zhang J, Wang H, Yan X, Zhang L, 2005a. Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice. *Life Sci* 76 (10) : 1099-1109.

Zhang Z, Kleinstreuer C, Donohue JF, Kim CS, 2005b. Comparison of micro- and nano-size particle depositions in a human upper airway model. *J Aerosol Sci* 36 (2).

Zheng M, Jagota A, Strano M, Santos A, Barone P, 2003. Structure-Based Carbon Nanotube Sorting by Sequence-Dependent DNA Assembly, *Science* 302 : 1545-1548.

Zhou YM, Zhong CY, Kennedy IM, Leppert VJ, Pinkerton KE, 2003. Oxidative stress and NFkappaB activation in the lungs of rats: a synergistic interaction between soot and iron particles. *Toxicol Appl Pharmacol* 190 : 157-169.

Zhou J, Zeng FQ, Li C, Tong QS, Gao X, Xie SS, Yu LZ, 2005. Preparation of arsenic trioxide-loaded albuminates immuno-nanospheres and its specific killing effect on bladder cancer cell in vitro. *Chin Med J (Engl)* 118 (1) : 50-5.

Zimmer A, 1999. Antisense oligonucleotide delivery with polyhexylcyanoacrylate nanoparticles as carriers. *Methods in Enzymology* 18 : 286-295.
