




# **Nanomatériaux et santé**

# **Nanomaterials and Health**

Pr Fernane - Nechab

Enseignant – chercheur / Faculté de Médecine d'Alger / EPH Rouiba

Année universitaire : 2023 - 2024




# Objectifs pédagogiques

1. Définir les nanomatériaux
2. Citer les sources d'expositions et les applications des nanomatériaux
3. Connaitre leurs toxicité et effets sur la santé



# Plan du cours

- 
1. Introduction
  2. Définitions
  3. Propriétés physicochimiques des nanomatériaux
  4. Sources et circonstances d'exposition professionnelles et environnementales
  5. Toxicité et effets sur la santé des nanomatériaux
  6. Prévention des effets sur la santé des nanomatériaux

# Introduction

## Nano...mètre

- Nano (symbole n) : préfixe du système international d'unités (SI) qui désigne  $10^{-9}$  (soit un milliardième de l'unité de base).



# Introduction

- Le passage de la matière à des dimensions nanométriques fait apparaître des propriétés inattendues et souvent totalement différentes de celles des mêmes matériaux à l'échelle micro- ou macroscopique
- Les nanomatériaux sont des matériaux de taille inférieure à 100 nanomètres
- Ils ont des propriétés uniques qui les rendent utiles dans de nombreux domaines, notamment la médecine
- Leur utilisation peut avoir des effets négatifs sur la santé s'ils ne sont pas utilisés de manière responsable

# Introduction

## Nano...particules

### ■ Diversité dans les origines :

#### ✓ Naturelle

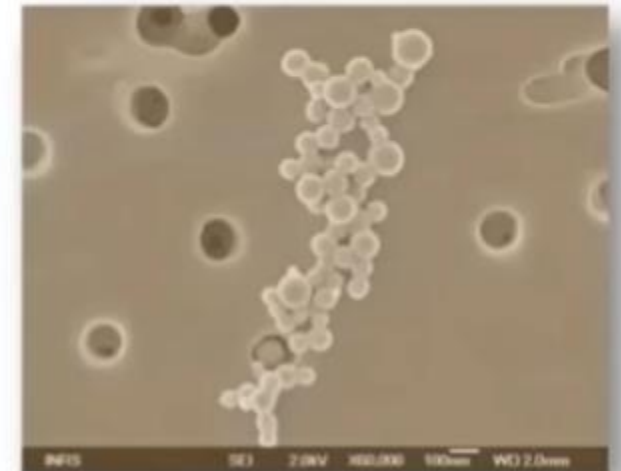


#### ✓ Anthropique

- Non intentionnelle : particules ultrafines (PUF)



- Intentionnelle : **nanoparticules manufacturées**

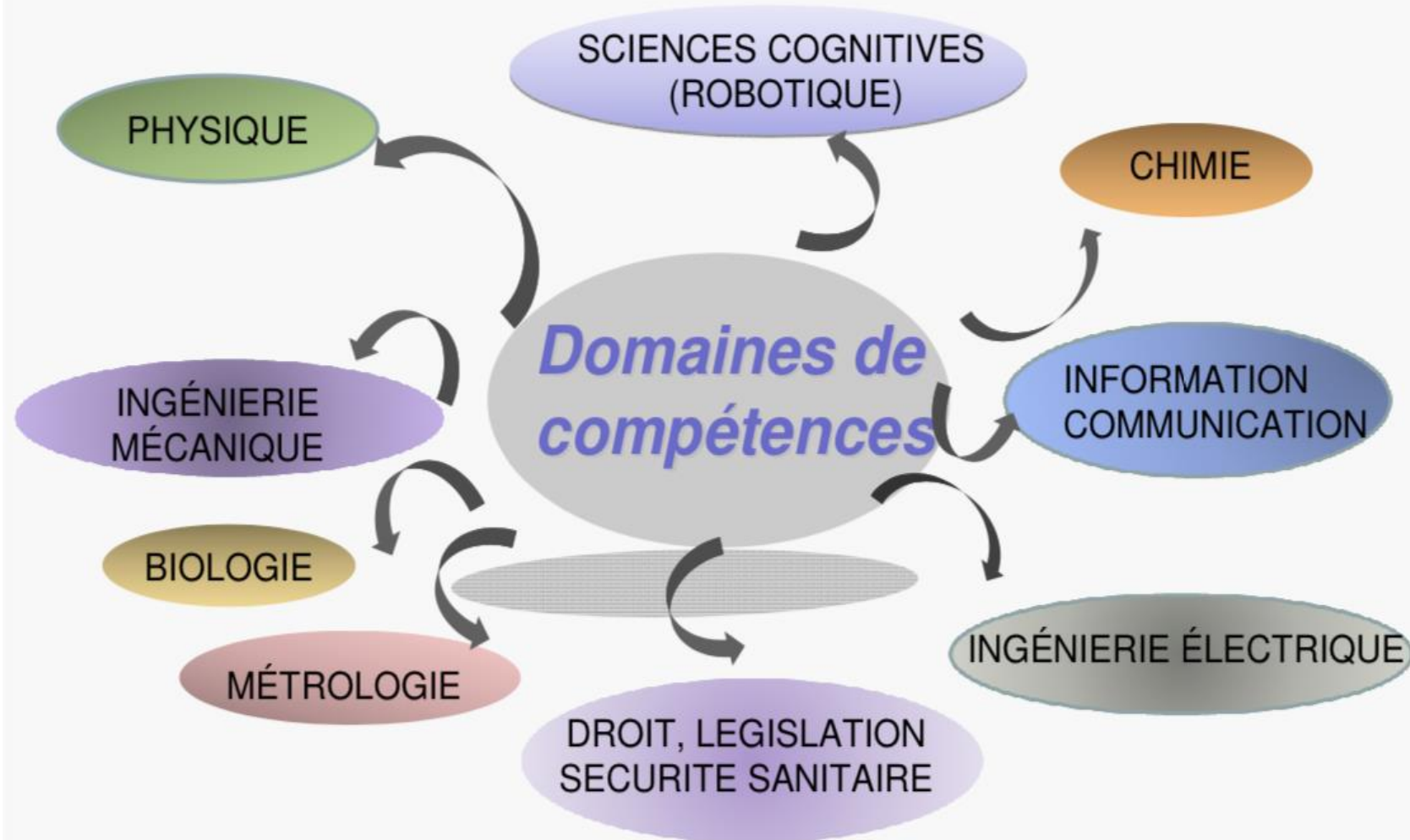




# Introduction

- La plupart des connaissances actuelles sur les effets sanitaires des nanoparticules concernent les particules fines et ultrafines atmosphériques (PUF), en particulier les particules Diesel (à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité cardiorespiratoire) qui viennent d'être classées dans le groupe 1 (cancérigène certain pour l'homme) par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC)
- Des différences existent entre PUF et NP, les premières ayant généralement une assez large distribution de taille et une composition chimique complexe, alors que les secondes ont souvent une distribution étroite et une composition chimique définie
- Néanmoins, ces particules possèdent en commun des comportements biologiques qui restent encore largement incompris. Ceci tient essentiellement à des propriétés associant leur très petite taille, leur très faible masse mais aussi leur surface proportionnellement considérable

## Pluridisciplinarité et Interdisciplinarité :



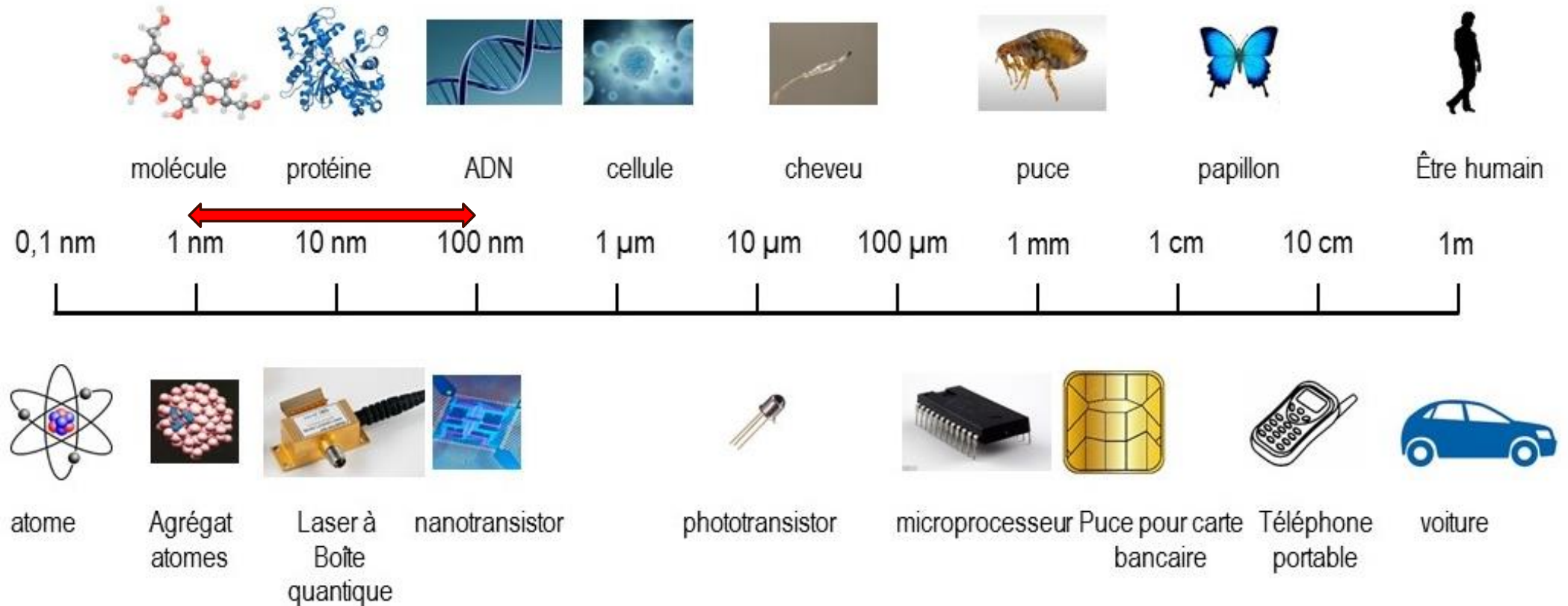




# Définitions des nanomatériaux

- ➡ Pas de définition des nanoobjets (NOB) (ou nanostructures) universellement acceptée, elle varie avec les pays et les organismes de standardisation
- ➡ L'échelle nanométrique est définie comme un spectre de dimensions d'environ 1 nm à 100 nm

# Définitions des nanomatériaux



# « ordre de grandeur de virus »

## Les Nanomatériaux

sont composés de structures dont au moins une des dimensions varie entre 1 et 100 nanomètres

« Échelle nanoscopique ou nano-échelle »



# Définitions des nanomatériaux

- L'Organisation internationale de normalisation (ISO) définit un nanomatériau comme étant “un matériau comportant toute dimension externe à l'échelle nanométrique ou une structure interne ou en surface à l'échelle nanométrique”
- L'ISO classe les nanomatériaux en deux catégories : les nano-objets et les matériaux nanostructurés :
  - Les **nano-objets** sont des matériaux dont au moins une dimension extérieure se situe à l'échelle nanométrique. Parmi les nano-objets, trois catégories sont discernées qui sont **les nanoparticules**, dont les trois dimensions extérieures sont à l'échelle nanométrique. **Les nanofibres** présentent deux dimensions extérieures à l'échelle nanométrique et **les nanofeuillets** ne comptent qu'une seule dimension extérieure à l'échelle nanométrique
  - Un **matériau nanostructuré** est un matériau qui possède une structure interne ou de surface à l'échelle nanométrique. Parmi les matériaux nanostructurés, plusieurs sous-familles sont proposées : les poudres nanostructurées, les nanocomposites, les nanomousses solides, les matériaux nanoporeux et les nanodispersions fluides



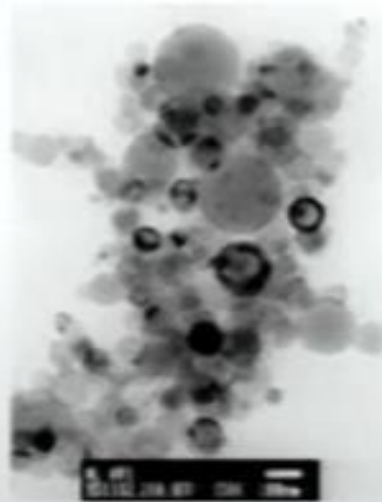
# Nanomatériaux

Matériau dont au moins une dimension est à la nano-échelle  
Ou  
ayant une structure à la nano-échelle interne ou en surface <sup>1)</sup>

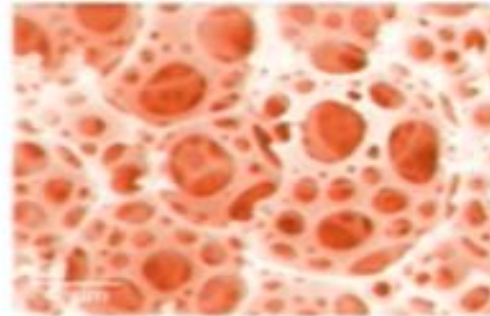
<sup>1)</sup> ISO/TS 80004-1

## Nano-objets

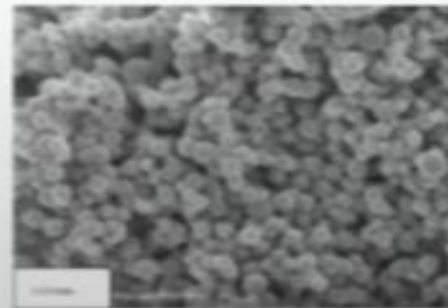
- Nanoparticule.
- Nanofibre.
- Nanofeuillets



© Champion et Bigot



© CNRS Photothèque ISM / DELEUZE Hervé, BIROT Marc



## Matériaux nano-structurés

- agrégats/ agglomérats de nano-objets.
- nanocomposites.
- matériaux nanoporeux

➡ La taille apparente ne suffit pas pour identifier un nanomatériau !!!



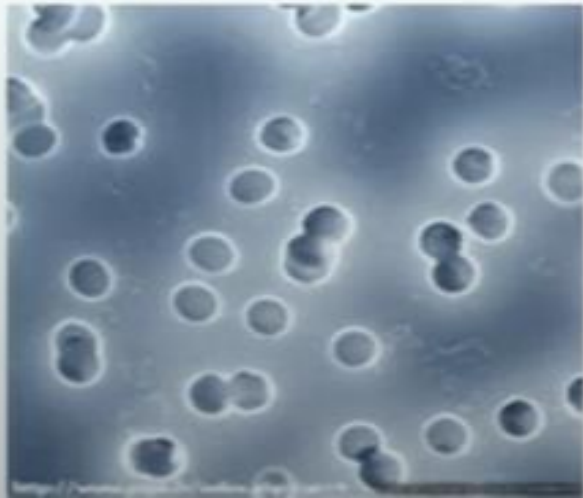
# Nano-objets

Élément dont une, deux ou trois dimensions  
(D) externes sont à la nano-échelle<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> ISO/TS 27687:2008(E)

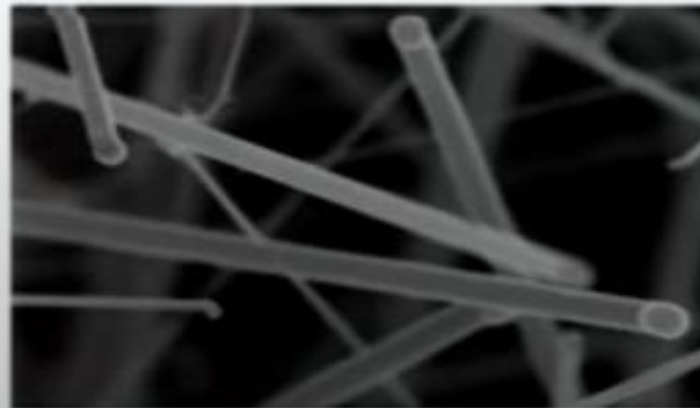
3D < 100 nm

*nanoparticule*



2D < 100 nm

*nanofibre, nanotube*



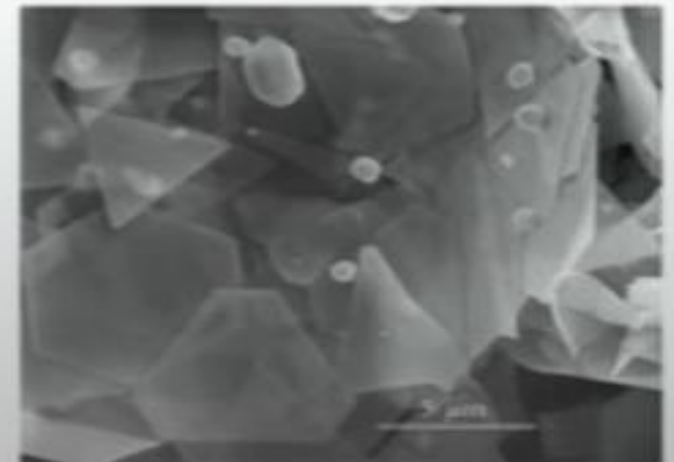
© CHRS

1D < 100 nm

*nanofeuillet*



(film,  
revêtement)



# Définitions des nanomatériaux

➡ Selon la recommandation de la commission européenne du 10 juin 2022 relative à la définition des nanomatériaux : « on entend par «nanomatériau» un matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé, constitué de particules solides qui sont présentes soit individuellement soit en tant que particules constitutives identifiables dans des agrégats ou des agglomérats, 50 % au moins de ces particules, dans la répartition numérique par taille, répondant au moins à l'une des conditions suivantes :

- a) une ou plusieurs dimensions externes de la particule se situent dans la fourchette de 1 nm à 100 nm
- b) la particule présente une forme allongée, telle que celle d'un bâtonnet, d'une fibre ou d'un tube, deux dimensions externes étant inférieures à 1 nm et l'autre dimension supérieure à 100 nm
- c) la particule présente une forme de plaque, une dimension externe étant inférieure à 1 nm et les autres dimensions supérieures à 100 nm



# Propriétés physicochimiques des nanomatériaux

- Les propriétés physicochimiques et, en particulier, leur réactivité de surface, seraient à l'origine de leur réactivité biologique et de leur capacité potentielle à franchir des barrières et à pénétrer dans l'organisme.
- La réactivité de surface, qui augmente alors que décroît la taille de la particule, laisse prévoir que les NP vont avoir une activité biologique plus importante à masse comparable que les particules plus grosses
- Les études expérimentales très nombreuses au cours des dernières années ont permis de mieux comprendre leur mécanisme d'action, en particulier l'importance de la forme, de la composition chimique, de la solubilité en relation avec leur persistance dans l'organisme, leur capacité à s'agréger et/ou à s'agglomérer



# Propriétés physicochimiques des nanomatériaux

- Le rôle du stress oxydant a été mis en avant comme un mécanisme fondamental capable de provoquer des réponses cellulaires multiples dont inflammatoires et génotoxiques.
- Le passage des barrières biologiques — respiratoire, cutanée, intestinale, hématoencéphalique et placentaire — et leur capacité à s'accumuler dans différents organes sont actuellement des domaines de recherche intense qui ont permis d'acquérir des connaissances chez l'animal mais encore trop peu chez l'homme



# Utilisations et circonstances d'exposition professionnelles et environnementales aux nanomatériaux

Quelques exemples d'applications des NOB :

- **agriculture** : fertilisants
- **automobile** : revêtements anticorrosion, pneumatiques
- **chimie et matériaux** : pigments, peintures
- **agro-alimentaire** : emballages, colorants, agents de texture
- **cosmétique, parapharmacie** : colorants, protection contre les ultraviolets (UV)
- **électronique, informatique** : mémoires à haute densité, microprocesseurs
- **environnement** : production d'eau douce à partir d'eau de mer
- **énergie** : cellules photovoltaïques, batteries à hydrogène
- **industrie textile** : fibres hydrophobes, tissus antibactériens ou anti-odeurs
- **industrie du verre** : vitres autonettoyantes, colorants
- **sécurité des procédés** : réacteurs à zéolites, protection contre les falsifications



# Utilisations et circonstances d'exposition professionnelles et environnementales aux nanomatériaux

- L'exposition professionnelle aux nanomatériaux peut survenir dans des laboratoires où ces nanomatériaux sont produits et manipulés, et sur les lieux de travail où les nanomatériaux ou nanoproduits sont produits, manufacturés ou traités
- Les travailleurs sont principalement exposés dans les processus de production lors des différents points de contact – remplissage, échantillonnage, nettoyage et entretien – ou dans le cas d'arrêt des opérations normales
- Lorsque les activités impliquent des supports liquides (par exemple réaction de précipitation, dispersion dans la phase liquide), l'ingestion par inhalation est généralement exclue en évitant la formation d'aérosols. Si ces matériaux sont modifiés ou incorporés dans un autre produit, les travailleurs seront également exposés lorsqu'ils manipuleront, transporteront, élimineront ou recycleront lesdits produits

# Utilisations et circonstances d'exposition professionnelles et environnementales aux nanomatériaux

Parmi les activités sur le lieu de travail susceptibles d'impliquer une exposition aux nanoparticules :

- traitement en laboratoire des nanopoudres
- transfert, échantillonnage et intégration (dans une matrice minérale ou organique de nanopoudres)
- travail dans des supports liquides
- récupération du produit au départ des réacteurs ou des filtres
- fuite directe depuis des réacteurs
- nettoyage et entretien des équipements des locaux (y compris l'évacuation du réacteur et des filtres)
- traitement et conditionnement de la poudre sèche
- processus de soudure
- peinture et sablage
- collecte, transport et élimination des déchets

# Utilisations et circonstances d'exposition professionnelles et environnementales aux nanomatériaux

- Dans la vie quotidienne, les contacts avec des nanoobjets (NOb) sont dus à leur introduction dans les produits cosmétiques et alimentaires, les formulations médicamenteuses ainsi que dans les peintures, les ciments, etc
- Plus de 700 produits commercialisés de par le monde sous la dénomination «nano» sont déjà répertoriés.
- La production de NOb est en croissance continue et, pour certains, se fait annuellement à raison de dizaines de milliers de tonnes (oxyde de titane [TiO<sub>2</sub>], oxyde de zinc [ZnO]).
- La recherche génère tous les ans des milliers d'articles scientifiques, portant sur des nanoparticules (NP) de formulations variées, qui proposent des applications nouvelles

# Utilisations et circonstances d'exposition professionnelles et environnementales aux nanomatériaux

Des agents chimiques aux nombreuses applications



Agroalimentaire



Construction, BTP



Cosmétique,  
soin et hygiène



Énergie,  
environnement



Peintures,  
vernis et encres



Pharmacie  
et santé



Plasturgie  
et caoutchouc



Textile, habillement,  
papier et carton



# Utilisations et circonstances d'exposition professionnelles et environnementales aux nanomatériaux

## Des agents chimiques aux nombreuses applications

NANOMATÉRIAU	PROPRIÉTÉS	APPLICATION	SECTEURS INDUSTRIELS
Dioxyde de titane	Photocatalyse	Ciments, vitres, enduits et peintures autonettoyantes et antipollution	BTP
Argent	Bactéricide	Revêtements antibactériens	Santé, agroalimentaire, électroménager
		Vêtements antibactériens	Textile
Nanotube de carbone	Résistance mécanique	Matériaux composites légers et ultrarésistants	Aéronautique, automobile, équipement sportif
Silice amorphe	Antiagglomérant	Aliments en poudre (sel, sucre...)	Agroalimentaire



# Toxicité et effets sur la santé des nanomatériaux

- La « nanotoxicologie », discipline émergente, est définie comme « la science des nanostructures qui étudie leurs effets sur les organismes vivants ».
- Cependant, la toxicité des NOb reste mal connue du fait de leur très grande diversité de structure, de taille et de composition chimique
- De ce fait, leurs études de toxicologie, aussi bien in vitro que chez l'animal, restent fragmentaires, incomplètes, avec parfois des résultats contradictoires, et ce malgré le très grand nombre d'articles publiés (1 844 645 articles, 220 026 brevets, 3243 produits au 15 septembre 2018)
- En se limitant aux plus utilisés et aux plus simples chimiquement, les propriétés générales des NOb sont présentées ainsi que leurs potentielles toxicités à l'aide d'exemples d'études menées avec des modèles cellulaires ou animaux

# Toxicité et effets sur la santé des nanomatériaux

## Principales voies d'exposition

Les particules peuvent pénétrer l'organisme par :

**voie oculaire :**  
contact direct avec les particules  
présentes dans l'air.



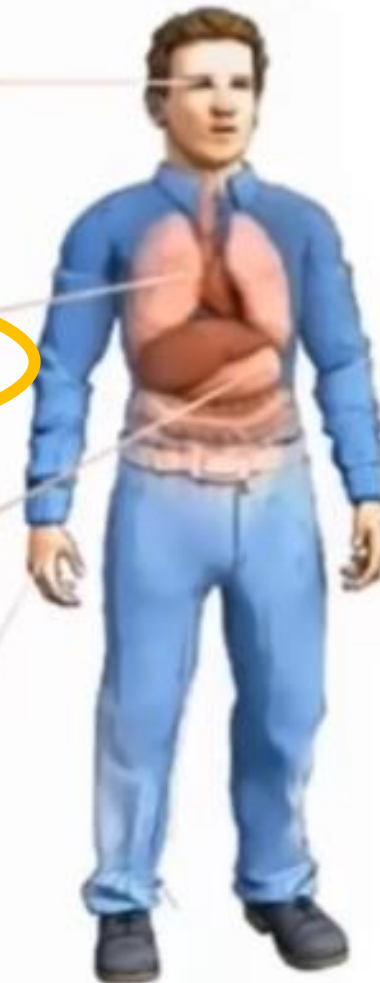
**voie respiratoire :**  
principale voie d'entrée des particules



**voie digestive :**  
remontée muco-ciliaire des particules  
déposées dans les poumons,  
alimentation contaminée.



**voie cutanée :**  
contact direct avec les aérosols,  
contact avec une surface contaminée  
par les particules.



# Toxicité et effets sur la santé des nanomatériaux

Les nanoparticules peuvent pénétrer dans le corps humain par inhalation, à travers la peau, par injection ou ingestion

- L'inhalation est la principale voie d'exposition
- Une fois inhalées, une proportion considérable de ces nanoparticules peut se déposer de manière uniforme le long des voies respiratoires : plus ces particules sont petites et plus elles peuvent se diffuser profondément dans ce système respiratoire
- Elles peuvent se déposer au niveau du nasopharynx, dans la région trachéobronchique et même dans la région alvéolaire (ou sacs aériens), et peuvent persister longtemps dans le corps humain




# Toxicité et effets sur la santé des nanomatériaux

- Une fois dans l'organisme, les nanoparticules peuvent migrer ailleurs par différents canaux
- En fonction de leur forme et de leur taille, elles peuvent pénétrer dans le système sanguin et atteindre ainsi toute une série d'autres organes
- Par exemple, le contact étroit entre les alvéoles et le système circulatoire signifie que les nanoparticules peuvent se déplacer aisément vers d'autres organes, comme le foie, les reins, le cœur ou la rate




# Toxicité et effets sur la santé des nanomatériaux

- 
- Des preuves scientifiques existent quant à la capacité des nanoparticules de pénétrer dans le système nerveux via les nerfs olfactifs, et d'atteindre des structures cérébrales plus profondes en affectant les fonctions cardiaques et celles du système nerveux
  - Lorsque des particules pénètrent à l'intérieur des cellules, elles peuvent déclencher des réponses inflammatoires ou immunologiques. Il s'agit d'une découverte extrêmement importante et les toxicologues commencent à présent à comprendre la nature physicochimique des particules inhalées et à en démontrer les effets biologiques non reconnus





# Toxicité et effets sur la santé des nanomatériaux

- L'ingestion est la seconde principale modalité d'exposition
  - Les nanoparticules peuvent pénétrer dans le système digestif par la bouche (y compris de la main à la bouche)
  - Les particules ingérées peuvent progresser dans le système digestif et jusqu'aux intestins, et pénétrer dans le système sanguin
- 



# Toxicité et effets sur la santé des nanomatériaux

- Une troisième modalité possible d'exposition est l'absorption par la peau
- Sur ce point, la communauté scientifique reste partagée
- Il convient cependant d'éviter le contact avec la peau lors de la manipulation de ces matériaux
- L'exposition cutanée peut survenir sur le lieu de travail lors de la manipulation des nanomatériaux ou du contact avec des surfaces contaminées
- L'exposition transdermique peut également survenir lorsque des applications biomédicales à des fins de diagnostic et de thérapie requièrent une administration en intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire



# Toxicité et effets sur la santé des nanomatériaux

- L'ensemble des données disponibles montre qu'il n'est pas possible d'émettre une hypothèse générale sur la toxicité des nanomatériaux
- **Chaque nanomatériau, y compris pour une même composition chimique, possède un profil toxicologique qui lui est propre**
- Il est à ce jour impossible de prédire à priori les effets potentiels d'un nanomatériau du fait de la multiplicité des paramètres physico-chimiques influençant la toxicité

## *Des mécanismes d'action toxique redoutés*

*Diffusion dans l'organisme facilitée*

*Interaction avec l'ADN*

*Réponse inflammatoire*

*Perturbations endocriniennes (hormonales) ?*



### *Exposition chronique long-terme :*

*Cancer*

*Sensibilisation*

*Atteintes neurologiques*

*Atteintes reprotoxiques*

### *Exposition court-terme*

*Respiratoire : surcharge pulmonaire (fortes concentrations), inflammation*

*Cutanée : allergie ?*



## **1. Identifications des dangers**

Profil toxicologique et ecotoxicologique de la substance

## **2. Définition des relations dose-réponse**

Valeur Toxicologique de Référence (VTR) pour l'effet critique

Valeurs Limites d'exposition

## **3. Évaluation des expositions (circonstances actuelles et prévisibles)**

Description des populations, des voies d'exposition

Quantification : fréquence, durée et intensité



# **Évaluation des risques sanitaires**

Estimations des risques pour une population donnée

Analyse de l'incertitude

# Des difficultés...

## ⇒ De quoi parle-t-on?

Pas de définition et de terminologie commune encore aboutie

## ⇒ Existe-t-il des valeurs limites?

Pas de protocoles standards pour les tests de toxicologie et d'écotoxicologie

Les méthodes et tests existants sont, pour la plupart, inadaptés

## ⇒ A quoi s'expose-t-on?

Des techniques et instruments de mesures doivent être développés et/ou normalisés

Besoin de matériaux de référence certifiés sont nécessaires pour calibrer et valider les instruments de mesures et les tests

Difficulté à caractériser le nanomatériau à chaque étape du cycle de vie du produit associé et de réaliser des scénarios d'exposition pertinents et complets.

***La large utilisation des NP +++***

# Réglementations et normes actuelles

- Les nanomatériaux font l'objet d'une surveillance réglementaire dans de nombreux pays du monde.
- Dans l'Union européenne, par exemple, les nanomatériaux sont régis par le règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals). Le règlement REACH impose aux fabricants et aux importateurs de nanomatériaux de fournir des informations sur leurs propriétés et leurs risques potentiels, et de les enregistrer auprès de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA)
- D'autres pays, comme les États-Unis et le Japon, ont également élaboré des cadres réglementaires pour les nanomatériaux

# Réglementations et normes actuelles

- Outre la surveillance réglementaire, il existe également plusieurs normes internationales qui traitent de la sécurité des nanomatériaux.
- Il s'agit notamment de la norme ISO/TS 80004, qui fournit une terminologie normalisée pour les nanomatériaux, et de la norme ISO/TR 13121, qui fournit des orientations sur l'évaluation des risques environnementaux liés aux nanomatériaux
- Il existe également plusieurs lignes directrices et bonnes pratiques élaborées par des organisations telles que l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) et l'Organisation internationale de normalisation (ISO)



# Prévention des effets sur la santé des nanomatériaux

- Les stratégies de prévention et les bonnes pratiques de travail qu'il convient de mettre en place dans les entreprises et les laboratoires doivent donc être élaborées au cas par cas
- Elles visent à réduire l'exposition des salariés au niveau le plus bas possible. En effet, compte tenu des connaissances encore limitées sur la toxicité des nanomatériaux, la prévention des risques repose principalement sur la limitation des expositions professionnelles (niveau d'exposition, durée d'exposition, nombre de salariés exposés, etc.)

# Prévention des effets sur la santé des nanomatériaux

- Concrètement, il s'agit de définir et de mettre en place des pratiques de travail sécurisées et adaptées en fonction des résultats de l'évaluation des risques. Elles seront amenées à évoluer au fur et à mesure de la publication d'informations stabilisées sur les dangers des NM pour la santé et la sécurité
- Ces pratiques sécurisées ne sont pas très différentes de celles qui sont recommandées pour toute activité exposant à des agents chimiques dangereux, mais elles prennent une importance particulière en raison de la très grande capacité de persistance et de diffusion (aérosolisation et dispersion) des nanomatériaux dans l'atmosphère des lieux de travail

# Prévention des effets sur la santé des nanomatériaux

- Les principales voies de la démarche de prévention sont :
  - S'interroger sur la nécessité de fabriquer ou d'utiliser le nanomatériau (considérer le rapport bénéfice/risque)
  - Modifier le procédé ou l'activité de façon à ne plus produire ou utiliser le nanomatériau
  - Agir sur les procédés et les modes opératoires
  - Isoler et mécaniser les procédés de fabrication et d'utilisation (travailler en vase clos)
  - Délimiter, signaler et restreindre l'accès aux zones de travail : apposer un pictogramme indiquant la présence de nanomatériau
  - Capturer les polluants à la source
  - Filtrer l'air avant rejet à l'extérieur des locaux

# Prévention des effets sur la santé des nanomatériaux

- Les principales voies de la démarche de prévention sont :
  - Employer des équipements de protection individuelle
  - Nettoyer régulièrement les équipements, les outils et les surfaces de travail
  - Stocker les produits dans des contenants étanches, fermés et étiquetés (et de préférence rigides)
  - Respecter des mesures d'hygiène strictes
  - Rédiger et diffuser des procédures d'intervention lors d'incidents ou d'accidents
  - Former et informer les salariés exposés sur les risques potentiels et les mesures de prévention en l'état des connaissances
  - Assurer la traçabilité de l'exposition des salariés





# Conclusion

- L'exposition professionnelle et environnementale aux nanomatériaux pourraient être à l'origine d'effet toxique chez l'homme, ce risque est majoré par l'intensité et la durée d'exposition, est fonction des propriétés physico-chimiques des nanomatériaux
- La pénétration dans l'organisme peut se faire par inhalation, ingestion ou par voie cutanée
- L'exposition des travailleurs est plus importantes que celle de la population générale (consommation d'aliments ou de médicaments)
- Il est important d'élaborer des stratégies de prévention (manque de données cliniques sur les effets)



# Conclusion

- **Toxicity of Nanomaterials**

- Studies have shown that some nanomaterials can be toxic to humans and the environment. The toxicity of nanomaterials is dependent on their physical and chemical properties, as well as the route and duration of exposure.

- **Exposure to Nanomaterials**

- Exposure to nanomaterials can occur through inhalation, ingestion, or skin contact. Workers in industries that use nanomaterials are at a higher risk of exposure. The general public can also be exposed through consumer products that contain nanomaterials.

- **Challenges in Assessing Toxicity and Exposure**

- Assessing the toxicity and exposure of nanomaterials is challenging due to their unique properties and the lack of standardized testing methods. Additionally, there is limited data on the long-term effects of exposure to nanomaterials.



➡ <https://youtu.be/gu7GscR5IgY>