

Introduction

Guy MAGHUIN-ROGISTER

RÉSUMÉ

Bien que des chercheurs aient produit et utilisé intentionnellement des nanomatériaux depuis semble-t-il l'antiquité, les nanotechnologies sont appliquées à la plupart des secteurs de la vie de tous les jours depuis une trentaine d'années. Des milliers de produits sur le marché contiennent déjà des nanoparticules, des nanofibres ou d'autres structures nanométriques. Comme pour les autres produits chimiques, plus classiques, il est important d'évaluer, d'un point de vue biologique / toxicologique, l'impact des nanotechnologies sur la santé humaine et animale ainsi qu'au niveau de l'environnement. Cette évaluation devrait être préalable à une mise sur le marché de ces nouveaux produits. Les propriétés nouvelles conférées aux nanostructures en raison de leur taille, qui les rendent intéressantes dans des applications variées, peuvent aussi présenter des risques d'exposition nuisibles à la santé. Si les connaissances en toxicologie relative à la santé et à l'environnement sont suffisamment développées, on pourrait les utiliser lors de la conception de nanomatériaux nouveaux afin qu'ils aient le moins d'impact négatif possible.

Aspects historiques

Des analyses pratiquées sur des objets trouvés sur des sites datant de l'antiquité romaine, ont montré que les propriétés extraordinaires de ces objets lors de leur interaction avec la lumière, indiquent qu'ils contiennent des nanoparticules responsables de ces effets optiques (vase de Lycurgus : nanocritaux d'or et d'argent dans le verre). Les couleurs remarquables de certains vitraux dans des églises datant du moyen-âge s'expliquent aussi par la présence de pigments minéraux (or et argent) de taille nanoparticulaire (vitraux de la basilique Saint-Urbain).

Richard P.Feynman (Feynman 1960), prix Nobel de physique en 1965, avait, lors d'une conférence donnée en 1959, pressenti les développements actuels des nanotechnologies :

« There's Plenty of Room at the Bottom »

Applications actuelles

Les nanotechnologies font l'objet d'innombrables applications dans divers secteurs :

- Cosmétiques & produits pour les soins du corps
- Peintures et recouvrements
- Catalyseurs et lubrifiants
- Imprimerie
- Textiles et sports
- Médecine (vétérinaire) et soins de santé
- Alimentation et matériaux en contact, compléments alimentaires, agrochimie ¹
- Décontamination de l'eau
- Matériaux de construction
- Electricité et électronique
- Energie (carburants, panneaux solaires et batteries électriques)
- Manufactures de papier
- Armes et explosifs
- ...

Évaluation de l'exposition

Le grand nombre d'applications possibles impose que, lors de l'évaluation de l'exposition des êtres vivants à des nanoparticules, on doit donc tenir compte des différentes voies d'entrée dans l'organisme :

1. injection : médicaments,...
2. inhalation : pollution de l'air, aérosols de peinture,...
3. ingestion : aliments et matériaux en contact, eau,...
4. au niveau de la peau : crèmes solaires et cosmétiques, vêtements, troussees chirurgicales,...

Définitions

Nanotechnologie : matériaux, systèmes et processus existant ou fonctionnant à une échelle de 100 nanomètres ou moins {1 nanomètre (nm) = 10^{-9} mètre}.

Les nanotechnologies consistent à concevoir, fabriquer et appliquer des structures, instruments et systèmes à l'échelle du nanomètre, que ce soit 'top down' (réduction de la taille jusqu'à l'échelle nano) ou 'bottom up' (manipulation d'atomes ou de molécules jusqu'aux structures nano) (JRC, 2011a)

Ordres de grandeurs

- Atome d'or: diamètre d'environ 1/3 nm
- molécule de protéine : 5-20 nm
- globule rouge du sang : 7.000 nm
- cheveu humain : 80.000 nm
- feuille de papier: épaisseur = 100.000 nm
- 300 millions de nanoparticules, de 100 nm de large chacune, peuvent entrer dans une tête d'épingle

Types de nanoparticules

1. Nanomatériaux manufacturés (engineered NPs)

Nanoparticules métalliques ou d'oxydes métalliques revêtus ou non (or, argent, oxyde de zinc, dioxyde de titane, ...) ou des constructions nanoparticulaire, à base de polymères / matériaux composites (ex.: Nanoballes : billes de silice enrobées d'or pour le traitement de certains cancers)

Nanostructures: nanofils, nanotubes, quantum dots, dendrimères, buckyballs, ...

2. Nanoparticules générées “par accident”

(sous-produit d'une activité humaine = une fraction des particules fines)

Se forment dans la nature ou lors de processus industriels

Pollution de l'air (ex.: combustion industrielle, gaz d'échappement-diesel, volcans, ...)

3. Nanoparticules naturelles

par érosion du sol (argiles), éruptions volcaniques

dans les aliments : micelles de caséines, polysaccharides, lipides: globules de graisse homogénéisée.

Propriétés et effets

Les particules nanométriques (nanoparticules: NP) sont très différentes de matériaux macroscopiques de même composition chimique.

1. Les molécules situées à la surface des particules dominant :

Ex. NP d'or:

- 1 nm : 100 % des atomes en surface,
- 10 nm : 27 %

2. Rapport surface / masse (ou volume)

Des nanosphères (diamètre 100 nm ; densité = 1), offrent une surface = 60 m²/g qui augmente avec la diminution du diamètre.

La dissolution des molécules en surface est donc beaucoup plus rapide.

3. Stabilité des suspensions avec possibilité d'agglomération et d'agrégation

Les NPs forment des dispersions stables dans les liquides. Mais en raison de l'interaction entre particules, elles ont tendance à s'agglomérer et à s'agréger. Ce comportement peut être augmenté ou diminué par la présence d'agents chimiques (coatings, surfactants, ions, pH)

4. Interactions

Des interactions sont possibles

✓ avec des biomolécules:

- protéines (p. ex. des toxines !),

Les protéines peuvent enrober la NP et voir ainsi leurs propriétés modifiées (activité, biodisponibilité, stabilité)

- lipides (et composés hydrophobes),

- hydrates de carbone,

- acides nucléiques,

- minéraux (chélation d'oligoéléments)

✓ avec des polluants organiques permanents (POPs) :

PCBs, dioxines, hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs), pesticides organochlorés, ... (effet « cheval de Troie »)

Défis

Les nanomatériaux ont des propriétés nouvelles par rapport aux matériaux classiques. Ils peuvent donc constituer de nouveaux risques (Fubini et al, 2010, Teow et al, 2011).

En effet, le rapport surface / volume est augmenté. Ce qui entraîne un accroissement de leur réactivité chimique, leur activité biologique et/ou leur pouvoir catalytique.

Leur biodisponibilité est beaucoup plus grande pour les cellules, tissus et organes : une captation est possible par les cellules, le noyau, voire les mitochondries.

Avec pour conséquences possibles :

- des mutations de l'ADN,
- du stress oxydatif ,
- une réponse inflammatoire accrue,
- la mort cellulaire,
- sans négliger des “effets mécaniques” lors de la mitose et de la réplication de l'ADN.

Pour décrire la situation actuelle caractérisant les nanomatériaux, certains auteurs recourent à l'expression:

“The nanomaterials paradox”

“Desired effects versus unexpected hazardous impact on health”

En ce qui concerne les applications des nanotechnologies au secteur alimentaire par exemple, on doit considérer les conséquences:

- ✓ environnementales (Batley et al, 2013, Nel et al, 2013c),
- ✓ éthiques,
- ✓ politiques,
- ✓ règlementaires (Stamm et al, 2012).

On est actuellement dans une situation similaire à celle des organismes génétiquement modifiés (OGMs) dans les années 70-80: des sociétés agroalimentaires américaines, telles que MONSANTO, ont développé et mis sur le marché des végétaux p. ex. résistants à des herbicides produits par ailleurs par cette même société. Assez rapidement des voix se sont élevées dans le monde dénonçant la politique commerciale de ces sociétés qui n'ont pas suffisamment évalué les conséquences socio-économiques, environnementales, voire de santé publique qu'allaient engendrer ces technologies nouvelles. L'impact possible des applications nanotechnologiques au secteur alimentaire sur la santé (AFSCA, Sci Com, 2010), l'environnement (Batley et al, 2013) les réactions rationnelles ou émotionnelles des citoyens consommateurs doivent donc être prises en considération au niveau mondial si on veut éviter le boycott de ces technologies.

Détection, dénombrement et caractérisation (Calzolari et al, 2012, Stamm et al, 2012, Tiede et al, 2008)

Pour la détection, la quantification et la caractérisation des NPs dans des milieux complexes tels que les denrées alimentaires, il est important de mesurer les NPs dans la matrice appropriée, du fait que leurs propriétés peuvent dépendre de leur environnement et être affectées par le processus de fabrication. Une approche générique d'analyse ne semble pas actuellement à portée de main.

L'analyse se heurte aux difficultés suivantes :

- Il n'existe pas encore de méthodes de routine accréditables disponibles,
- Bruit de fond de la matrice,
- Disponibilité limitée de matériaux de référence,
- Indépendance des laboratoires par rapport aux producteurs.

On doit encore actuellement envisager des études au cas-par-cas, utilisant des méthodes coûteuses d'analyse.

Les méthodes de détection et d'analyse de la nature et du niveau des NPs dans l'air sont beaucoup plus développées que celles disponibles pour l'analyse dans les aliments pour les humains et les animaux. De ce fait, on dispose de beaucoup plus d'informations sur l'exposition par inhalation des NPs faisant partie des polluants atmosphériques.

Méthodes d'analyse

Plusieurs méthodes courantes sont disponibles (Table 1).

Parmi les principales, citons la microscopie électronique (TEM, SEM), la microscopie à force atomique (AFM), la diffusion dynamique de la lumière (DLS), la spectroscopie de photoélectrons par rayons X (XPS), la diffraction des rayons X sur poudre (XRD), la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), la désorption/ionisation laser assistée par matrice – spectrométrie de masse à temps de vol (MALDI-TOF), la spectroscopie UV-VIS, l'interférométrie à double polarisation et la résonance magnétique nucléaire (RMN).

Même si la microscopie électronique reste la principale méthode utilisée pour la caractérisation des nanomatériaux (en particulier pour la visualisation et les distributions de tailles et de formes) et si la Spectroscopie dans l'Infrarouge Proche (NIR : Near InfraRed) offre des possibilités intéressantes (p.ex. détermination simultanée de propriétés physiques et chimiques), une seule méthode n'est pas applicable de manière universelle.

Table 1. Principales méthodes pour analyser et caractériser les nanoparticules

Microscopies électroniques (TEM, SEM, AFM)
Outils de la chimie analytique applicables aux nanotracés
(ICP-MS, SIMS, analyse radiométrique après irradiation avec des neutrons)
Spectrométrie proche infra-rouge (NIR)
Spectroscopie de photoélectrons par rayons X (XPS),
Dynamic Light Scattering (DLS) (pour l'étude des suspensions en milieu aqueux)
Spectroscopie électronique (pour l'analyse chimique d'éléments)
Centrifugation
Chromatographie (HDC: Hydro Dynamic Chromatography)
Field flow fractionation (FFF)
(Bio)senseurs
...

Évaluations des risques (Arora et al, 2012; Becker et al 2011; Card et al, 2011, Dawan et al, 2010; Ema et al, 2010, Haynes, 2010; Kumar et al, 2012; Nel et al, 2013a, b, c; Xie et al, 2011)

Les matériaux nanoparticulaires ont le potentiel d'accéder à toutes les zones du corps, même le cerveau, et des cellules, y compris le noyau. A priori, ce sont évidemment des possibilités très préoccupantes pour la santé publique.

La nanotoxicité reste néanmoins peu connue en ce qui concerne:

- Les niveaux d'exposition,
- Les niveaux nuisibles pour la santé,
- Les niveaux sans effets nuisibles,
- Le potentiel de bioaccumulation de nanomatériaux, p. ex. le long de la chaîne alimentaire et dans l'organisme du consommateur.

La "dose toxique" des nanomatériaux n'est pas déterminée uniquement par la composition chimique ou la concentration (ou nombre de NPs par unité de volume), mais également par la taille des particules, les propriétés de surface et leur morphologie. Pour l'évaluation toxicologique des nanomatériaux, une caractérisation est par conséquent essentielle, tant dans le milieu de test que dans les tissus et fluides biologiques, et dans la matrice denrée alimentaire/aliment pour animaux (étant donné que la matrice ou le milieu est susceptible d'influencer les propriétés physicochimiques des nanomatériaux).

Les nanoparticules solubles ou rapidement dégradables ne constituent probablement pas un problème prioritaire. L'évaluation des risques liés à l'ingestion de ces particules peut, à priori, être basée sur la nature chimique des matières de base dont elles sont composées. Les questions en matière de risques sont surtout axées sur les particules non liées insolubles, qui sont susceptibles de s'accumuler dans l'organisme (EFSA, 2009a).

De très nombreuses études sont en cours. En attendant d'y voir plus clair, le principe de précaution doit être appliqué lors de l'élaboration de la réglementation.

Conclusions

1. Les nanotechnologies constituent un domaine prometteur et l'un de ceux qui se développent le plus vite sur le plan de la recherche scientifique, du développement technologique et de l'innovation industrielle. C'est une technologie qui, à l'instar des technologies de l'information et de la communication, émerge dans un très grand nombre d'applications et de domaines de connaissances différents. Les nanotechnologies offrent en particulier à l'industrie alimentaire de nouvelles perspectives intéressantes, tant sur le plan de la sécurité alimentaire et du contrôle de la qualité, que sur celui des nouveaux ingrédients et de l'utilisation plus efficace des ingrédients ou des produits phytosanitaires, mais posent aussi des questions auxquelles des réponses devront être apportées rapidement. La législation stricte en matière de denrées alimentaires, actuellement en vigueur en Europe, semble suffisante pour couvrir les denrées alimentaires produites à l'aide des nanotechnologies.
2. Quelques préoccupations subsistent néanmoins, en premier lieu en ce qui concerne les aspects toxicologiques des nanomatériaux. Il est crucial que des tests fiables soient développés et validés en vue de l'évaluation objective des propriétés toxicologiques potentielles des nanomatériaux et du dépistage de leur présence dans les denrées alimentaires. On ne peut en aucun cas se permettre des extrapolations à partir d'équivalents chimiques "macro" ou "micro". Si les connaissances en toxicologie relative à la santé et à l'environnement sont suffisamment développées, on pourrait les utiliser lors de la conception de nanomatériaux nouveaux afin qu'ils aient le moins d'impact négatif possible (Som et al, 2013)
3. Les nanomatériaux ont des propriétés et des comportements tellement diversifiés qu'il est impossible d'imaginer une évaluation générique de leurs risques pour la santé et l'environnement, ces risques devant être évalués au cas-par-cas (WESTERHOFF et al, 2013).

4. Enfin, une communication transparente à l'égard du consommateur, tant par l'industrie que par les autorités, est indispensable en vue d'une implémentation réussie de ces technologies "nouvelles".

Bibliographie

- Arora S, Rajwade JM and Paknikar KM (2012). Nanotoxicology and in vitro studies: the need of the hour. [Review]. *Toxicological & Applied Pharmacology*, 258 (2) 151-65.
- Batley GE, Kirby JK and McLaughlin MJ. (2013). Fate and risks of nanomaterials in aquatic and terrestrial environments. *Accounts of Chemical Research*, 46 (3) 854–862.
- Becker H, Herzberg F and Schulte A. Kolossa-Gehring M. (2011). The carcinogenic potential of nanomaterials, their release from products and options for regulating them. [Review]. *International Journal of Hygiene & Environmental Health*. 214 (3) 231-8.
- Calzolari L, Gilliland D and Rossi F. (2012). Measuring nanoparticles size distribution in food and consumer products: a review. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 29 (8) 1183-1193
- Card JW, Jonaitis TS, Tafazoli S and, Magnuson BA. (2011). An appraisal of the published literature on the safety and toxicity of food-related nanomaterials. [Review]. *Critical Reviews in Toxicology*, 41 (1) 22-49.
- Dhawan A and Sharma V. (2010). Toxicity assessment of nanomaterials: methods and challenges. *Analytical Bioanalytical Chemistry*. 398, 589–605.
- Ema M, Kobayashi N, Naya M, Hanai S and Nakanishi J. (2010). Reproductive and developmental toxicity studies of manufactured nanomaterials (a Review). *Reproductive Toxicology*, 30, 343–352.
- Feynman R. (1960). There's plenty of room at the bottom. *Caltech Engineering and Science*, 23 (5), 22-36.
- Fubini B, Ghiazza M and Fenoglio I. (2010). Physico-chemical features of engineered nanoparticles relevant to their toxicity. [Review]. *Nanotoxicology*, 4, 347-63.
- Haynes C L. (2010). The emerging field of nanotoxicology. *Analytical Bioanalytical Chemistry*, 398, 587–588.
- Kumar V, Kumari A, Guleria P and Yadav SK. (2012). Evaluating the toxicity of selected types of nanochemicals. [Review]. *Reviews of Environmental Contamination & Toxicology*, 215, 39-121.

- Nel A, Xia T, Meng H, Wang X, Lin S, Ji Z and Zhang H. (2013). Nanomaterial Toxicity Testing in the 21st Century: Use of a Predictive Toxicological Approach and High-Throughput Screening. *Accounts of Chemical Research*, 46 (3), 607–621.
- Nel A, Zhao Y and Mädler L. (2013) GUEST EDITORIAL. Environmental Health and Safety Considerations for Nanotechnology. *Accounts of Chemical Research*, 46 (3), 605–606.
- Som C, Nowack B, Krug HF and Peter Wick P. (2013). Toward the Development of Decision Supporting Tools That Can Be Used for Safe Production and Use of Nanomaterials. *Accounts of Chemical Research*, 46 (3) 863–872.
- Stamm H, Gibson N and Anklam E. (2012). Detection of nanomaterials in food and consumer products: bridging the gap from legislation to enforcement. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 29 (8) 1175-1182
- Teow Y, Asharani PV, Hande MP, Valiyaveetil S. (2011). Health impact and safety of engineered nanomaterials. [Review]. *Chemical Communications*. 47 (25) 7025-38.
- Tiede K, Boxall ABA, Tear SP, Lewis J, David H and Hassellöv M. (2008). Detection and characterization of engineered nanoparticles in food and the environment, *Food Additives & Contaminants: Part A*, 25 (7) 795-821.
- Westerhoff P and Nowack B. (2013). Searching for Global Descriptors of Engineered Nanomaterial Fate and Transport in the Environment. *Accounts of Chemical Research*, 46 (3) 844–853.
- Xie H, Mason MM, Wise JP Sr. (2011). Genotoxicity of metal nanoparticles. [Review]. *Reviews on Environmental Health*. 26 (4) 251-68.

Sites WEB

AFSCA, Comité scientifique. (2010). NANOTECHNOLOGY IN THE FOOD CHAIN.

OPPORTUNITIES & RISKS. 24th November 2010 Brussels, Belgium :

http://www.afsca.be/comitescientifique/publications/ documents/2011-01_Brochure-Nano_V7.pdf

AFSCA, Comité scientifique (2012). Nanotechnologies dans la chaîne alimentaire. AVIS 04-2012 :

http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/ documents/AVIS04-2012_FR_DOSSIER2009-10bis.pdf

Commission européenne :

- http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/nanotechnology/Nano_Food
- http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/nanotechnology/safety_nanomaterials
- http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_activities/nanotechnology/identif-characteris-nano

EFSA (European Food Safety Authority) :

<http://www.efsa.europa.eu/en/search.htm?text=nano>