

Potentiel cancérigène des nanomatériaux manufacturés

Mécanismes possibles et quelques exemples

Paul Tossa

EDF - Service des Etudes Médicales

paul.tossa@edf.fr

Délégation Santé Groupe
Service des Etudes Médicales

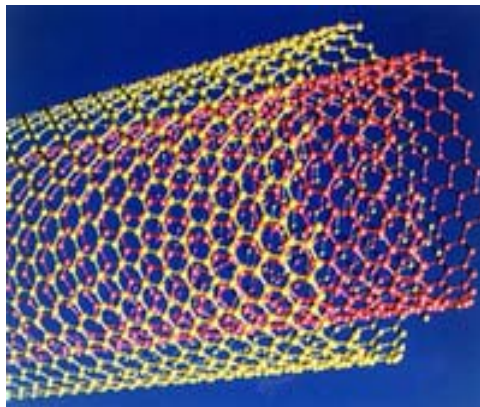
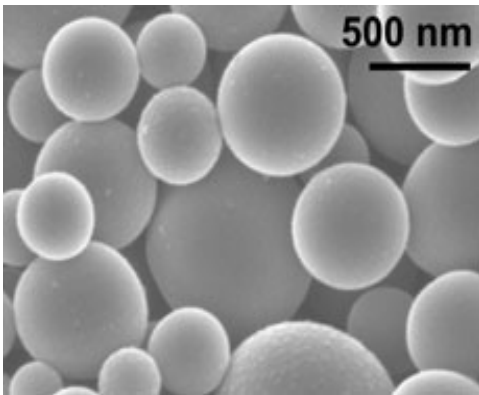


Plan

- ▶ Généralités
- ▶ Effets biologiques des NM conduisant au cancer
- ▶ Exemples : TiO_2 – SiO_2 – nanotubes de carbone

Les sources des nanomatériaux

Naturelles et anthropiques



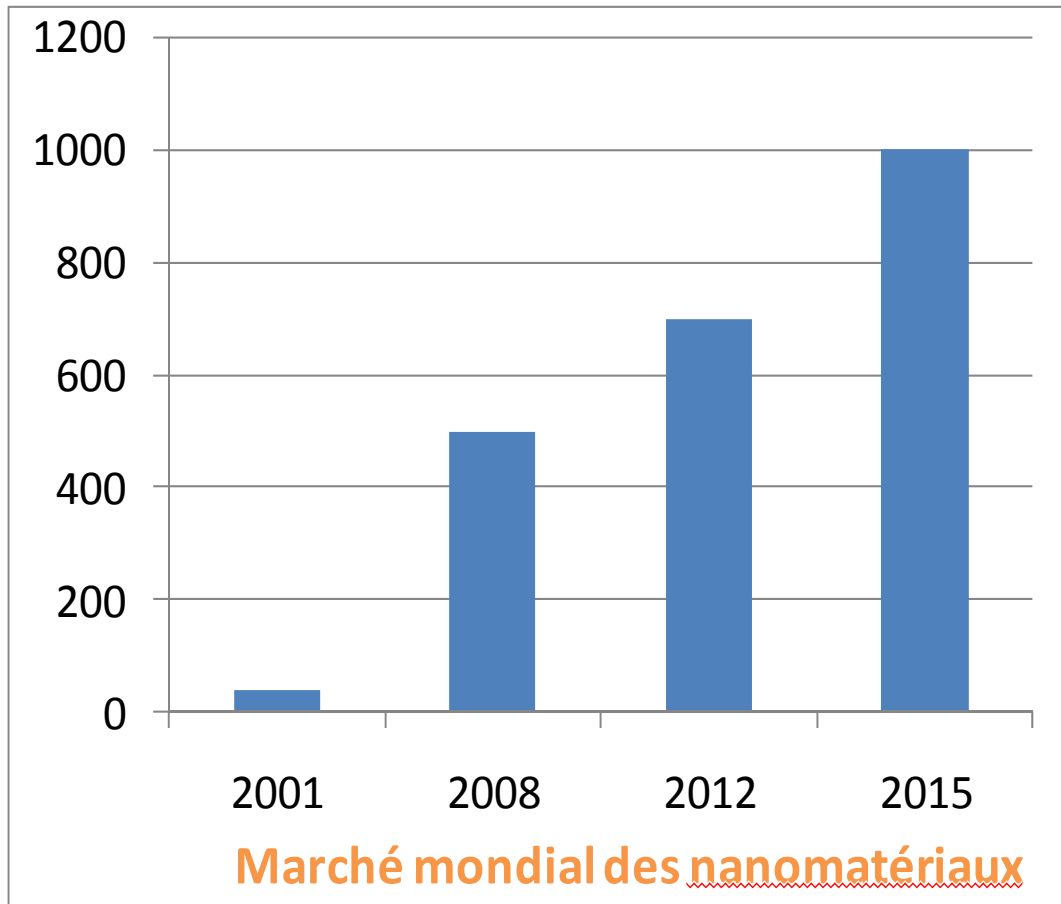
1 nm = 10⁻⁹ m

**Echelle « nano »
1 – 100 nm**

Les nanomatériaux manufacturés

Nanomatériaux : enjeu économique

Milliard €



- Automobile
- Electronique
- Médecine
- Energie
- Cosmétique
- Agroalimentaire

Effets biologiques des nanomatériaux (1)

stress oxydant

▶ Généré :

- Directement par les NM en extra ou intracellulaire
- Indirectement après internalisation par altération de la respiration mitochondriale ou déplétion de stock cellulaire en molécules antioxydantes

▶ Effet le plus commun dans les études *in vitro*

- Médiation de processus actifs cellulaires : apoptose, adduits à l'ADN, expression de gènes pro-inflammatoires → rapportés pour certains de nanomatériaux à différentes doses
- Sévérité → étape importante dans le déclenchement en cascades des processus actifs
- Production oxydative d'adduits à l'ADN > diminution du glutathion

Effets biologiques des nanomatériaux (2)

inflammation

▶ Transcription de gènes pro-inflammatoires :

■ Stress oxydant

■ MAP-kinases → expression de gènes pro-inflammatoires

▶ Oxydation des espèces lipidiques cellulaires

■ Production d'eicosanoïdes pro-inflammatoires

▶ Induction de l'inflammation pulmonaire

■ Administration intra-trachéale

■ inhalation

Effets biologiques des nanomatériaux (3)

Génotoxicité

▶ Génotoxicité primaire directe

- Lésions de l'ADN → production intrinsèque de radicaux libres par les nanomatériaux
- Liaison directe avec les nanomatériaux
- Liaison directe avec les composants de la division cellulaire (centromères, microtubules)

Effets biologiques des nanomatériaux (3)'

Génotoxicité

▶ Génotoxicité primaire indirecte

- Déséquilibre intracellulaire entre oxydants et antioxydants

▶ Génotoxicité secondaire

- Interaction avec d'autres cellules

- Macrophages et de leucocytes polynucléaires →
inflammation chronique → stress oxydant persistant

- Facteurs de survie cellulaire ou de prolifération cellulaire

Effets biologiques des nanomatériaux (4)

Fibrose

▶ Inflammation

- Macrophages, leucocytes polynucléaires...

- Éosinophiles

- Propension des fibroblastes à se développer le long des nanotubes de carbone internalisés

▶ Existence de relation entre fibrose interstitielle et pathologies pulmonaires : asbestose, silicose..

- Nanomatériaux avec fibrose +++ → potentiel de cancer pulmonaire

Cancérogénicité des nanomatériaux manufacturés : *considérations générales*

- ▶ Propriétés spécifiques → cancérigènes possibles, indépendamment de leur composition chimique [*Roller et al 2009*]
- ▶ Certains nanomatériaux (Vs massifs) : potentiel carcinogène, mais preuves expérimentales insuffisantes [*Becker et al., 2011*]
- ▶ Peu d'études : critères de qualité et normes pour la réglementation
- ▶ Difficulté de comparabilité des études : préparation des échantillons, caractérisation, formes d'administration, doses, espèces animales et le protocole d'essai
- ▶ Difficulté pour toutes les études : maintien des caractéristiques physico-chimiques des nanomatériaux tout au long de l'étude

Cancérogénicité du dioxyde titane (1)

- ▶ **Génotoxicité secondaire +++** : inflammation chronique et stress oxydant persistant
 - Fortes doses → surcharge pulmonaire → diminution de la clairance phagocytaire macrophagique alvéolaire (agrégats/agglomérats [*Pauluhn et al., 2009*])
 - Effets cytotoxiques directs par grande surface réactive [*Sager et al., 2004*] : anatase > rutile
- ▶ Génotoxicité primaire +/- : petite taille → internalisation et interaction avec le noyau
- ▶ Effet seuil et extrapolation des résultats : incertitudes
 - Instillation intra-trachéale (IT) (effet sans seuil) Vs Inhalation
 - Surcharge pulmonaire : rat > souris > hamster

Cancérogénicité du dioxyde titane (2)

- ▶ **Études épidémiologiques** en population et en milieu professionnel : absence de corrélation - pas de précision sur la forme « nano » [*Boffetta et al., 2001, 2004 ; Chen and Fayerweather, 1988 ; Fryzek et al., 2003*]
- ▶ **Inhalation**: exposition chronique chez le rat (15-40 nm à 10 mg/m³) incidence de tumeurs pulmonaires
 - bénignes après 18 mois
 - Malignes après 24 mois → **potentiel carcinogène**
[*Heinrich et al., 1995*]
- ▶ **Intra-trachéale** : exposition chronique (jusqu'à 30 mois) de rats → fortes fréquences de tumeurs pulmonaires bénignes et malignes [*Pott and Roller, 2005*]

Cancérogénicité du dioxyde titane (3)

- ▶ On ne peut conclure sur le potentiel cancérogène chez l'homme
- ▶ Suspecté d'être potentiellement cancérogène (études animales)
- ▶ Nécessité d'études animales ultérieures pour conforter les données chez le rat, mais également chez d'autres espèces
- ▶ Nécessité d'études épidémiologiques avec meilleure caractérisation des cohortes et de l'exposition

Cancérogénicité du nanotube de carbone (1)

- ▶ Très biopersistants – similitudes structurelles avec l'amiante pour des $L > 15 \mu\text{m}$
- ▶ Génotoxicité secondaire +++
 - Phagocytose frustrée
 - Stress oxydant
 - Inflammation chronique
 - fibrose
- ▶ **Inhalation** jusqu'à 13 semaines chez la souris : fibrose pulmonaire inflammatoire et granulomes – présence dans l'espace pleural avec fibrose [*Rayman-Rasmussen et al., 2009*]

Cancérogénicité du nanotube de carbone (2)

- ▶ **Intra-trachéale** : données non concluantes car obstruction des voies respiratoires par agglomération des NTC → décès
- ▶ **Injection intra-péritonéale** unique de :
 - 3 mg (100 nm x 1-10 µm) à des souris transgéniques P53-déficientes → mésothéliome péritonéal [Tagaki et al., 2008]
 - 2 mg et 20 mg (11 nm x 0,7 µm) à des rats → absence de tumeur [Muller et al., 2009]
- ▶ Pas d'études épidémiologiques sur les NTC
- ▶ **Nécessité d'études ultérieures long terme d'inhalation**

Cancérogénicité du dioxyde de silice amorphe (1)

- ▶ Très solubles → faiblement biopersistantes → très rapidement éliminées des poumons
- ▶ Grande solubilité et surface spécifique → possibilité d'effets directs si pénétration dans l'espace interstitiel
- ▶ Administration unique ou répétée par voie **intra-trachéale** ou d'**inhalation** de fortes doses chez le rat → inflammation aiguë pulmonaire transitoire et effets chroniques +/-
- ▶ Intra-trachéale répétée de 15 mg à des rats → 6 % de tumeurs pulmonaires [*Pott and Roller, 2005*]

Cancérogénicité du dioxyde de silice amorphe (2)

- ▶ Méta-analyse de 28 cohortes et 15 études cas-témoins :
 - ▶ pas de cancérogénicité de la silice amorphe en l'absence de silicose [*Pelucchi et al., 2006*]
 - ▶ pas de précision sur la nanoforme
- ▶ Ni toxique, ni cancérogène par exposition digestive aigue et chronique [*Lewinson et al., 1994*]
- ▶ **Pas de preuve du potentiel cancérogène des nanoparticules de silice amorphe par voie orale et d'inhalation selon les données actuelles**

MERCI