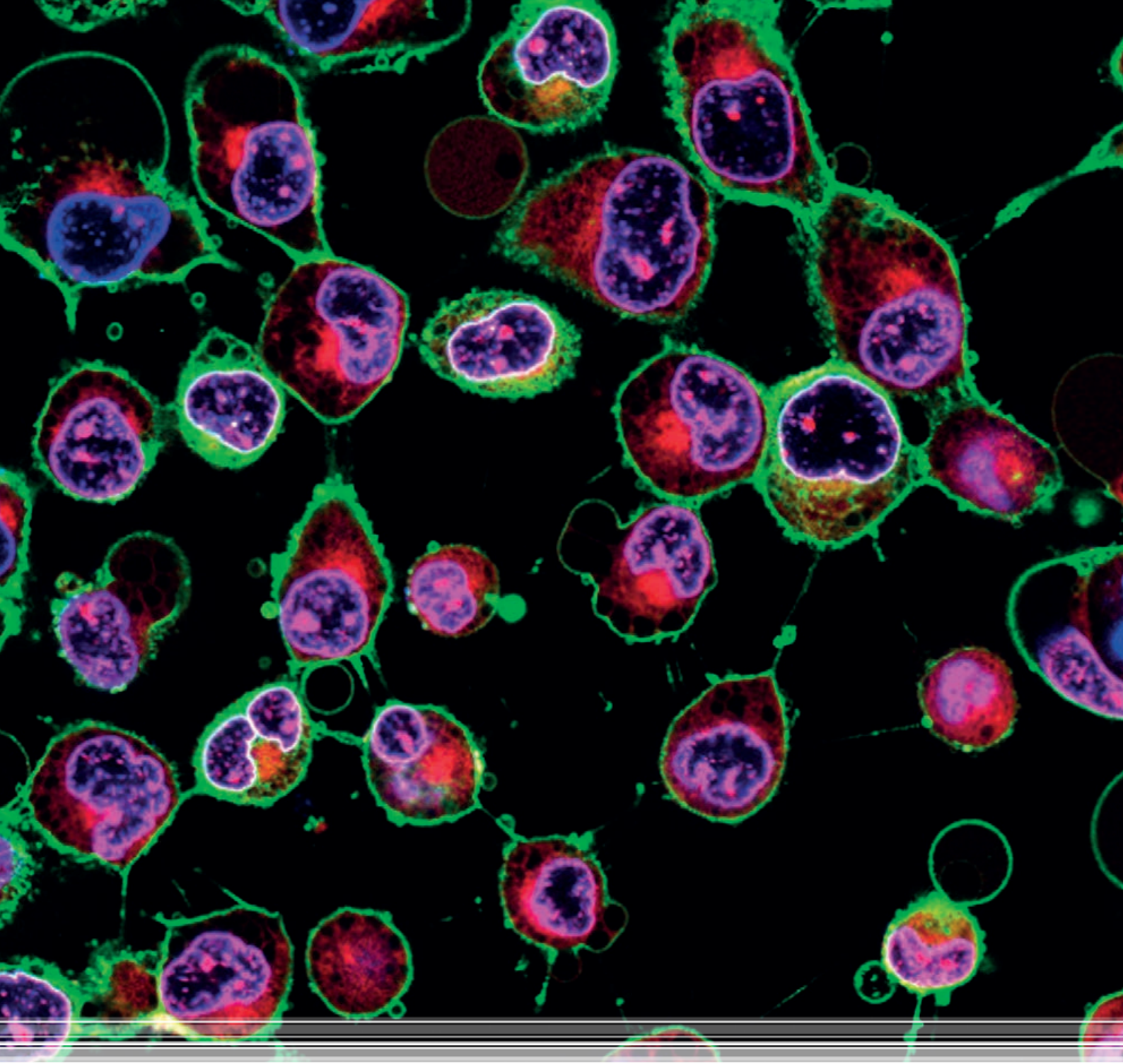




Programme national de recherche PNR 64

Opportunités et risques des nanomatériaux

Résultats, conclusions et perspectives – brochure finale



FONDS NATIONAL SUISSE
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Opportunités et risques
des nanomatériaux
Programme national de
recherche PNR 64

Membres du Comité de direction:

- Prof. em. Peter Gehr, Institut d'anatomie, Faculté de médecine, Université de Berne, CH (Président)
- Prof. em. Ueli Aebi, M.E. Müller Institut de biologie structurale, Biozentrum, Université de Bâle, CH
- Prof. Heinrich Hofmann, Laboratoire de technologie des poudres, Institut des matériaux, EPFL, Lausanne, CH
- Prof. Patrick Hunziker, Département de médecine interne, Hôpital universitaire de Bâle, CH
- Prof. Andrew Maynard, Risk Innovation Lab, School for the Future of Innovation in Society, Arizona State University, Tempe, AZ, USA.
- Prof. Wolfgang Parak, Fachbereich Physik, Philipps-Universität Marburg, D
- Prof. Anders Baun, NanoDTU, Department of Environmental Engineering, Technical University of Denmark, DK
- Prof. Vicki Stone, School of Life Sciences, Heriot-Watt University, Edinburgh UK

Délégué de la Division Programmes du conseil national de la recherche du FNS:

- Prof. Frank Scheffold, Département de Physique, Université de Fribourg, CH

Coordinatrice du programme:

- Marjory Hunt, Fonds national suisse (FNS), Berne, CH

Chargé du transfert de connaissances:

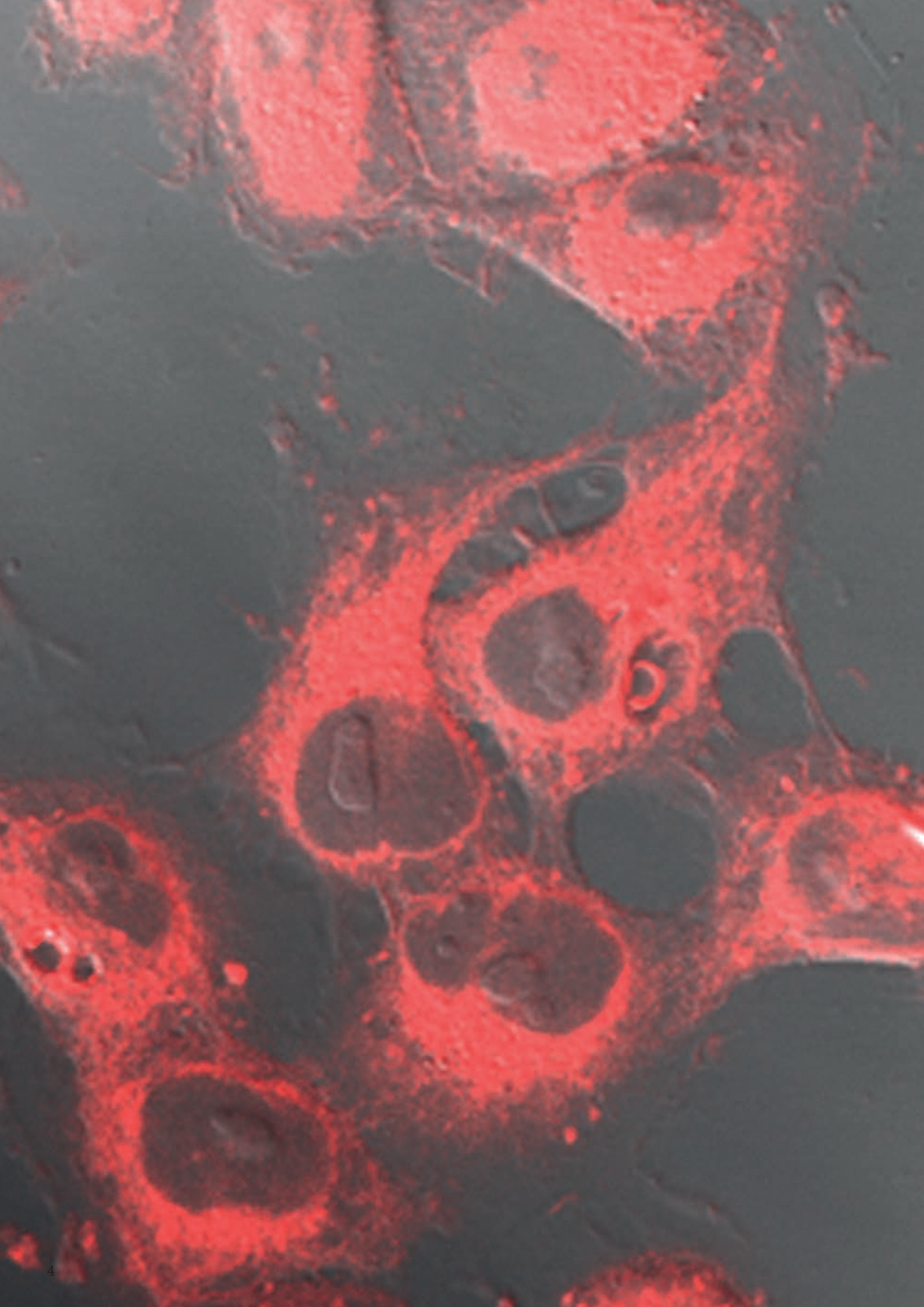
- Mark Bächer, Life Science Communication SA, Zurich, CH

Représentant de la Confédération:

- Christoph Studer, Office fédéral de la santé publique (OFSP), Berne, CH

www.pnr64.ch

PREAMBULE	5
VOUS AVEZ DIT NANO?	6
Nanomatériaux: L'essentiel en bref	6
CHAPITRE I	8
INOFFENSIVES, LES NANOPARTICULES?	8
Au fond des poumons	8
Pour éviter que le sel ne s'agglomère	8
A portes grande ouvertes	10
CHAPITRE II	11
LORSQUE LE RISQUE SE TRANSFORME EN OPPORTUNITE	11
Stopper les cambrioleurs à l'entrée	11
De minuscules thérapeutes	12
CHAPITRE III	14
DE GRANDES PROMESSES	14
Nanocartilage pour les articulations usées	14
Dopage pour les batteries lithium-ion	15
Pas toujours une amélioration	16
CHAPITRE IV	17
MILIEUX AQUATIQUES ET TERRESTRES	17
Cheval de Troie	17
Lumière dispersée	18
De petits auxiliaires agricoles	19
CHAPITRE V	20
DE A à Z	20
Dangereusement rigides	21
Difficiles à digérer	22
CHAPITRE VI	23
LE DIABLE SE CACHE DANS LES DETAILS	23
Prudence est mère de sûreté	23
Seule la dose fait le poison	24
CHAPITRE VII	25
UNE BONNE CHOSE	25
Réseautage et coopérations	26
CONCLUSION	28
TOUT EST BIEN QUI FINIT (PRESQUE) BIEN	28
PNR 64: Les 23 projets	30



Cinq ans de recherche, 23 groupes, 111 chercheuses et chercheurs, près de 150 articles publiés à ce jour, plusieurs prix et distinctions : le Programme national de recherche « Opportunités et risques des nanomatériaux » (PNR 64) démarré début 2010 avec une enveloppe de 12 millions de francs constituait un projet de grande envergure. Son objectif, pour le moins ambitieux : comprendre comment les propriétés très particulières des nanomatériaux synthétiques peuvent être exploitées avec un maximum de bénéfices et un minimum de risques.

Même si nous n'en sommes que rarement conscients, les nanoparticules artificielles font partie depuis longtemps de notre quotidien. On les retrouve dans les produits de consommation les plus variés : appareils électroniques, textiles, cosmétiques, denrées alimentaires, articles de sport et matériaux de construction. Elles évitent que les condiments ne s'agglomèrent, donnent une brillance appétissante au glaçage au chocolat et confèrent à la sauce à salade une blancheur immaculée. Elles désodorisent les chaussettes et allègent les cadres de vélo tout en les rendant extrêmement résistants. Enfin, dans le domaine médical, les nanoparticules artificielles sont utilisées de manière ciblée pour l'élaboration de traitements plus précis et présentant moins d'effets secondaires.

L'infiniment petit recèle de grandes promesses. Le fait que de nombreuses substances se comportent soudainement de manière totalement différente lorsqu'elles prennent la forme de minuscules particules était déjà connu avant le lancement du PNR 64. Les nanoparticules d'or changent par exemple de couleur suite à leur transformation physique : les maîtres verriers du moyen-âge savaient déjà que la fusion de minuscules particules d'or dotait les vitraux d'une magnifique couleur rubis. Ce sont ces propriétés particulières qui rendent les nanoparticules si intéressantes pour la recherche et le développement de nouveaux matériaux et applications. Nous manquons néanmoins jusqu'à présent de connaissances fiables sur le risque éventuel que pouvaient présenter ces minuscules composés pour l'homme et l'environnement.

Les groupes de recherche participant au PNR 64 ont exploré cette question en détail et étudié les risques et les opportunités liés

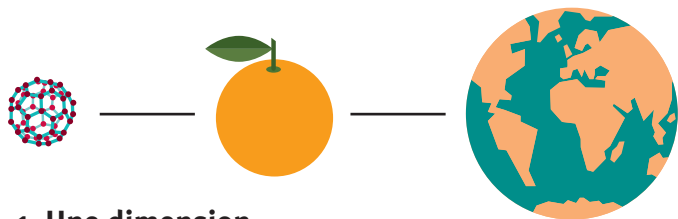
aux nanomatériaux synthétiques. Pour ce faire, ils se sont penchés sur les denrées alimentaires, sur les matériaux de construction et d'isolation, sur le secteur énergétique et, tout particulièrement, sur les domaines médical et environnemental. Ils ont analysé au cours de quelle étape de leur cycle de vie – production, utilisation ou élimination – les nanoparticules pouvaient présenter un risque pour l'environnement et la santé. À cette fin, ils ont développé et testé différentes méthodes et appareils de mesure, réalisé des expériences avec de nouvelles applications et effectué des découvertes surprenantes. Ils ont ainsi réussi à établir que des modifications même minimales de leur surface suffisaient souvent à transformer fondamentalement les propriétés des nanoparticules.

Au cours de cinq années de recherche interdisciplinaire intensive, les chercheuses et chercheurs suisses n'ont cessé d'intensifier leurs échanges et sont parvenus à la conclusion que les opportunités offertes par les nanomatériaux synthétiques étaient supérieures aux risques qu'ils présentaient. Ou mieux encore : que la connaissance exacte des nanomatériaux synthétiques pouvait permettre d'utiliser les propriétés uniques de ces particules pour transformer les risques en de nouvelles opportunités. Le PNR 64 met cependant simultanément en lumière un aspect tout aussi important en rappelant que des lacunes doivent encore être comblées dans certains domaines et qu'il faudra consentir à des efforts de recherche supplémentaires en la matière. Il souligne par ailleurs qu'il ne faut pas oublier qu'innovation durable et recherche sur la sécurité doivent aller de pair.

De fait, de par sa nature transversale aux multiples facettes, la nanotechnologie continuera de nous accompagner à l'avenir. Les connaissances recueillies dans le cadre du PNR 64 contribueront notablement à l'exploitation du potentiel d'application des nanoparticules dans le domaine économique, technique, médical et sociétal sans que l'homme ou l'environnement en pâtissent. Les pages suivantes donnent un aperçu des points forts, des perspectives et des recommandations les plus importantes adressées à l'industrie et aux organes régulateurs quant à la gestion appropriée des nanomatériaux durant leur production, leur utilisation et leur élimination.

VOUS AVEZ DIT NANO?

Nanomatériaux: L'essentiel en bref



1. Une dimension difficile à appréhender

Nano est dérivé d'un mot grec signifiant « nain », ce qui en soi explique déjà tout : les nanoparticules sont toutes petites. Se représenter la taille de ces composés miniatures dépasse notre imagination. En effet, pouvez-vous vous faire une idée concrète de quelque chose qui serait « mille fois plus petit que la largeur d'un cheveu » ? La comparaison qui suit se révèle à cet égard plus utile : la taille d'une nanoparticule est comparable à celle d'une orange par rapport à la terre.

3. Portes d'entrée pour lilliputiens

La nanotoxicologie étudie ce qui se passe lorsque les hommes, les animaux ou les plantes entrent en contact avec des nanomatériaux synthétiques. Les nanoparticules sont si minuscules qu'elles peuvent traverser cellules et tissus. Elles peuvent pénétrer dans l'organisme par l'intermédiaire de quatre voies principales :

La peau : recouverte de plusieurs couches de cellules cornées mortes, la peau (ne présentant pas de lésions) forme une barrière de protection très efficace qui empêche normalement les particules les plus minuscules de pénétrer jusqu'aux cellules épidermiques vivantes et de parvenir ainsi dans la circulation sanguine.

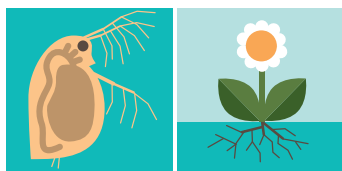
Les poumons : avec leurs structures respiratoires finement ramifiées (fractales) qui se terminent par des millions d'alvéoles pulmonaires, les poumons constituent la principale voie d'accès. Après s'être déposées dans les alvéoles pulmonaires, les nanoparticules peuvent passer dans le sang et se diffuser dans l'organisme via la circulation sanguine.

Le système digestif : à l'instar de la peau, le système digestif, et en particulier la muqueuse intestinale, constitue une autre barrière tissulaire. Si les nanoparticules la franchissent, elles peuvent parvenir dans la circulation sanguine et de là se répartir à nouveau dans l'ensemble de l'organisme.

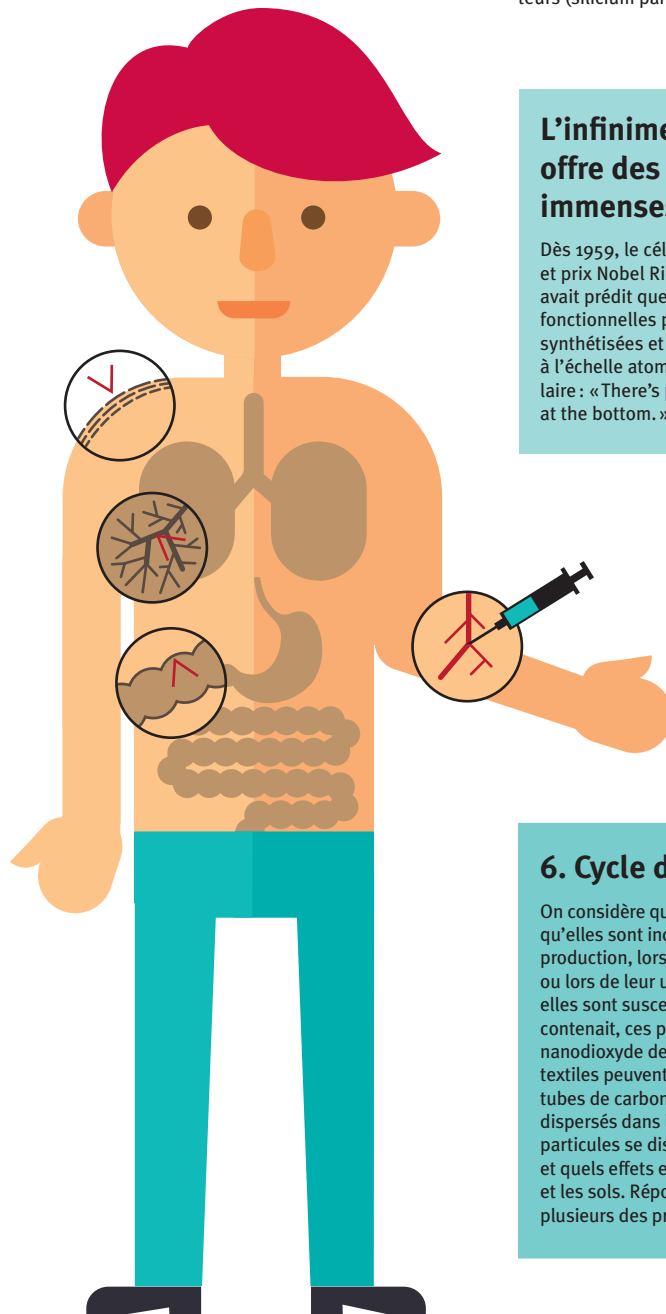
La circulation sanguine : les nanoparticules peuvent parvenir dans le système circulatoire par injection. Le sang constitue ainsi une porte d'entrée « artificielle », mais qui n'en demeure pas moins importante.

Absorption par des organismes environnementaux

Les animaux et les plantes peuvent absorber des nanoparticules par l'intermédiaire de l'eau, du sol ou de l'air.



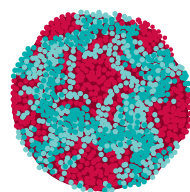
Mètre (m) = 1 m
Millimètre (mm) = 0,001 m (10^{-3})
Micromètre (μm) = 0,000001 m (10^{-6})
Nanomètre (nm) = 0,000000001 m (10^{-9})
Picomètre (pm) = 10^{-12} m
Ordre de grandeur des structures atomiques : électrons
Femtomètre (fm) = 10^{-15} m
Dimension de la matière nucléaire : protons
Attomètre (am) = 10^{-18} m
Ordre de grandeur des quarks



2. Une infinie diversité

Rien ne diffère plus d'une nanoparticule qu'une autre nanoparticule. Ce terme regroupe en effet des composés minuscules de formes et de tailles très différentes qui présentent des propriétés chimiques, physiques et géométriques très variées. Les nanoparticules peuvent adopter la forme de cubes, de sphères, de cylindres, de plaquettes ou de fibres et être ou non solubles dans l'eau.

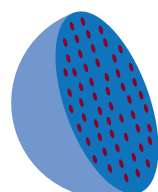
Du point de vue chimique, on distingue les nanoparticules organiques, comme les liposomes ou les vésicules polymères, et les nanoparticules anorganiques, comme les fullerènes, les nanotubes et le noir de carbone (résultant de modifications du carbone), les métaux et oxydes métalliques et les semi-conducteurs (silicium par exemple).



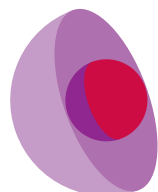
nanoparticule virale



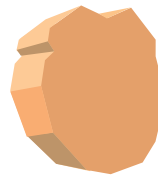
nanoparticule lipidique



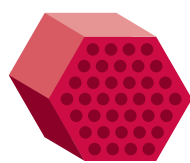
nanoparticule sphérique



nanoparticule métallique



nanoplaquette



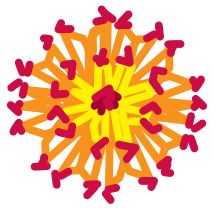
nanoparticule de silice

L'infiniment petit offre des espaces immenses

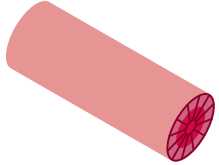
Dès 1959, le célèbre physicien et prix Nobel Richard Feynman avait prédit que des structures fonctionnelles pourraient être synthétisées et appliquées à l'échelle atomique et moléculaire : « There's plenty of room at the bottom. »

6. Cycle de vie

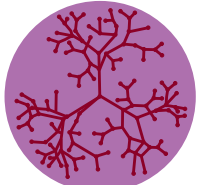
On considère que les nanoparticules ne présentent pas de danger tant qu'elles sont incorporées dans un matériau. Néanmoins, durant leur production, lorsqu'elles se présentent encore sous forme dispersée ou lors de leur utilisation et leur élimination, phases durant lesquelles elles sont susceptibles d'être à nouveau dissociées du matériau qui les contenait, ces particules peuvent se répandre dans l'environnement. Le nanodioxyde de titane des enduits pour façades ou le nanoargent des textiles peuvent ainsi être lessivés par la pluie, tandis que les nanotubes de carbone des plastiques peuvent être libérés par abrasion et dispersés dans l'air. La nanoécotoxicologie étudie comment les nanoparticules se dispersent dans l'environnement et en quelles quantités et quels effets elles y exercent sur la faune et la flore, les cours d'eau et les sols. Répondre à ces questions constituait un enjeu majeur pour plusieurs des projets du PNR 64 décrits plus loin.



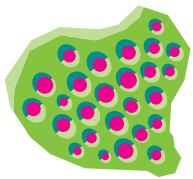
nanoparticule miscellaire



nanotubes



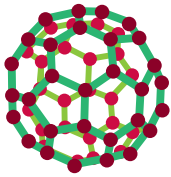
dendrimères



nanoparticule poreuse



nanofibres



nanoparticule à base de carbone

4. Si superficielles

Vue de l'espace, notre terre ressemble à une sphère toute lisse. Nous savons cependant que sa surface abrite des montagnes, des plaines, des déserts, des dunes et des vallées tourmentées. La surface des nanoparticules peut présenter la même diversité. Si l'on considère par exemple les nanoparticules de très petite taille, il faut savoir que jusqu'à 50% de leurs atomes se situent à la surface et permettent aux protéines de s'arrimer. Les effets exercés par ces phénomènes superficiels sont souvent plus importants que les processus physiques qui se déroulent à l'intérieur des nanoparti-

cules. On sait ainsi que dès que celles-ci entrent en contact avec des systèmes biologiques, elles sont immédiatement recouvertes d'une couronne de protéines. Ces couronnes protéiques influencent les interactions entre les nanoparticules et leur environnement, par exemple avec les cellules vivantes.

Au-delà de leur taille, la texture superficielle et la surface relativement importante des nanoparticules par rapport à leur masse constituent les principales raisons expliquant leur comportement particulier au sein des systèmes biologiques.

Il est à espérer que la recherche pourra utiliser ces nouvelles propriétés spécifiques afin de développer des applications innovantes. Modifier de manière ciblée la surface des nanoparticules peut ainsi améliorer leur stabilité, influencer leur solubilité dans l'eau ou permettre de contrôler leurs effets biologiques. Et c'est précisément du fait de ces interactions modifiées avec les milieux qui les entourent que les nanoparticules pourraient également devenir un risque pour la santé et l'environnement.

5. En mission

Les nanoparticules synthétiques sont des matériaux manufacturés artificiellement à l'échelle nanométrique qui ont été dotés de manière ciblée de nouvelles propriétés et fonctionnalités. En fonction de leur utilisation spécifique, elles sont généralement intégrées à un composite solide ou liquide ou en forme de poudre.

Ces minuscules troupes se voient confier des missions liées à de nombreuses applications. Elles sont aussi bien employées dans le secteur des produits de consommation (denrées alimentaires, textiles, cosmétiques, sports et loisirs), que dans celui des matières premières (matériaux de construction, industrie automobile), de l'environnement (agriculture, stockage et production d'énergie, épuration et systèmes de traitement des eaux usées) ou dans le domaine médical.

Définition de l'UE : la Commission européenne a présenté en 2011 une première recommandation afin d'encadrer la définition des nanomatériaux : « On entend par nanomatériau un matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou d'agglomérat, dont au moins 50 % des particules présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 et 100 nanomètres (nm) ».



CHIMIE

- recherche amont
- synthèse/catalyse
- capteurs
- surveillance de processus



MÉDECINE/SANTÉ

- diagnostique
- thérapie
- libération ciblée de substances actives



PRODUITS DE CONSOMMATION

- cosmétiques
- écrans solaires
- textiles bactéricides
- emballages



ELECTRONIQUE

- papier électronique
- affichages
- stockage
- capteurs
- biopuces



ENVIRONNEMENT

- traitement des eaux
- photocatalyse
- observation de l'environnement



ENERGIE

- Batteries
- piles à combustion et cellules solaires



OPTIQUE

- Photonique
- mémoires optiques
- technique d'éclairage



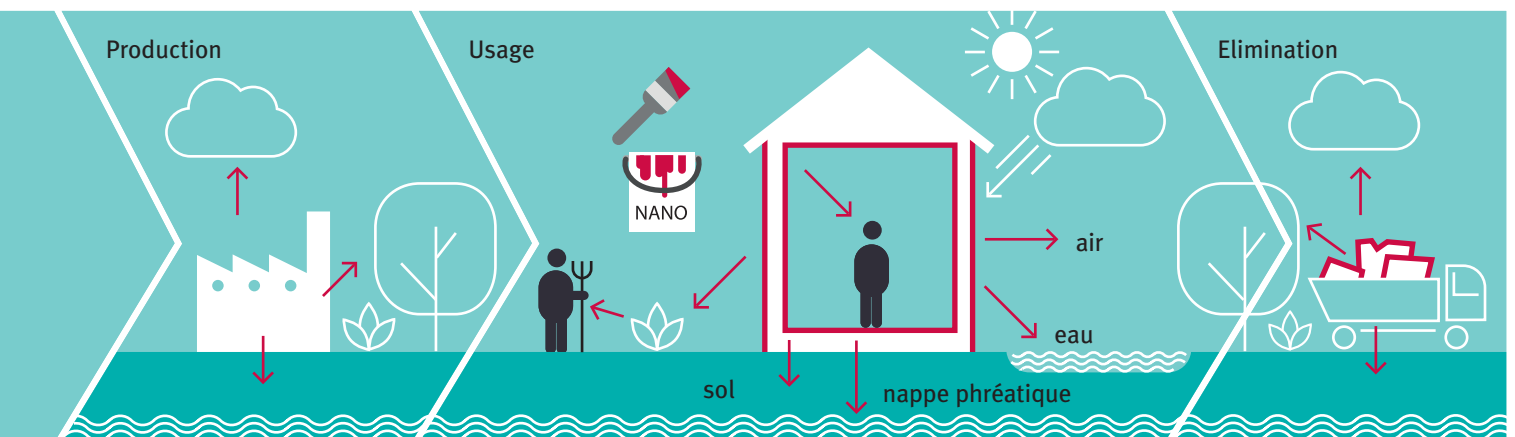
CONSTRUCTION

- optimisation de matériaux de construction (propriétés mécaniques)
- surfaces propres
- isolation
- protection anticorrosion



SECTEUR AUTOMOBILE

- vernis anti-rayure
- mousses, polymères
- protection anticorrosion
- capteurs
- catalyse (combustion, émissions)



Parce qu'elles sont minuscules, mais surtout du fait de leurs propriétés physico-chimiques, les nanoparticules interagissent de manière très diverse et très complexe avec leur environnement. Elles sont ainsi enveloppées d'une couronne de protéines dès qu'elles pénètrent dans un système biologique comme le corps humain. Cette couronne protéique acquise dans le milieu extérieur se comporte comme un système de camouflage et transforme l'identité et le mode d'action des nanoparticules. Différents projets du PNR 64 ont étudié en détail comment elles

Au fond des poumons

Sous la direction de Marianne Geiser, un groupe interdisciplinaire a développé une chambre de mesure *in vitro* dans laquelle l'effet de la déposition de différentes nanoparticules sur des cellules saines et malades des voies respiratoires a été étudié en conditions réalistes. Grâce à ce système de test portable pouvant être branché sur toute source de particules intéressante, l'équipe de Marianne Geiser a pu démontrer que la surface des voies respiratoires – qui avec ses cils et ses couches de cellules complexes constitue un tissu hautement différencié – réagit manière souveraine aux minuscules envahisseurs chez les personnes en bonne santé. La question reste ouverte quant à savoir quels effets une exposition prolongée exercerait. « Nos poumons disposent d'un système de nettoyage hautement efficace, mais nous pourrions le surcharger », précise Marianne Geiser.

Ceci est d'autant plus vrai lorsque l'air est chargé de nanoparticules sur le lieu de travail. *Michael Riediker*, de l'Institut universitaire romand de santé au travail de l'Université de Lausanne, a simulé dans une chambre d'inhalation ce qui se passe lorsque des travailleurs inhalent les vapeurs de métal chargées de nanoparticules libérées lors d'opérations de soudage au tungstène et au gaz inerte. Il a trouvé des marqueurs de stress oxydatif dans le sang, l'urine et le condensat d'exhalation. Il est possible d'en conclure que les particules des vapeurs de soudure mettent à rude épreuve le système de défense des cellules pulmonaires. « Aucune personne en bonne santé ne sera tuée sur le coup, mais il est certain que ces vapeurs sont aussi délétères que si quelqu'un fume ou vit dans une ville fortement polluée », indique Michael Riediker en concluant qu'il serait donc tout à fait approprié d'adopter des mesures concrètes dans le cadre de la sécurité au travail.

Pour éviter que le sel ne s'agglomère

Des nanoparticules parviennent également dans le corps humain par l'intermédiaire de l'estomac et de l'intestin. Et elles n'y font pas toujours ce que l'on attend d'elles. *Hanspeter Nägeli* de l'Institut de pharmacie et toxicologie vétérinaire de l'Université de Zurich souhaitait étudier les effets exercés par différents additifs alimentaires sur le système immunitaire de

INOFFENSIVES, LES NANOPARTICULES ?

Même si les avantages liés à l'utilisation des nanomatériaux l'emportent haut la main, il n'en demeure pas moins nécessaire de continuer à examiner soigneusement tous les signes indicateurs de risques éventuels. A l'inverse, une régulation précipitée serait contreproductive.

parviennent à franchir les barrières biologiques, quelles voies elles empruntent et si elles s'accumulent dans les tissus ou sont finalement à nouveau éliminées. La question qui se pose en arrière-plan est toujours la même : les nanomatériaux présentent-ils un risque pour la santé ?

Lorsque des nanoparticules sont inhalées, elles se déposent avec une redoutable efficacité à la surface des poumons. Ce qui se passe ensuite intéresse *Marianne Geiser Kamber* de l'Institut d'anatomie de l'Université de Berne, tout particulièrement lorsqu'il s'agit de l'inhalation non intentionnelle de produits de consommation déjà disponibles dans le commerce comme, par exemple, des émanations d'un spray imperméabilisant pour chaussures contenant des nanomatériaux. Les groupes particulièrement sensibles de la population, les enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées ou celles souffrant déjà d'une maladie des voies respiratoires comme les asthmatiques, pourraient en effet être plus spécifiquement concernés. Comme le souligne Marianne Geiser, « ce sont ces personnes que nous devons protéger et que toutes les lois et régulations se doivent de prendre en compte ».



Michael Zimmermann
ETH Zurich

l'intestin. Il a utilisé des particules de silice comme substance de référence neutre. Celles-ci sont en effet considérées comme sûres et souvent mélangées aux denrées alimentaires en poudre en tant qu'anti-agglomérant (E551) permettant d'éviter que les soupes déshydratées et les condiments ne forment des grumeaux. Mais contre toute attente, ce ne sont pas les particules d'oxydes métalliques – comme le dioxyde de titane conférant à la sauce salade ou au dentifrice leur blanc immaculé –, mais bien cet anti-agglomérant qui met les cellules dendritiques en état d'alerte. Intégrées à la muqueuse intestinale, ces cellules sont les premières à détecter les substances étrangères et à déclencher le cas échéant une réaction inflammatoire ou immunitaire contre les germes pathogènes. Cependant, comme les cellules dendritiques utilisées pour ces tests *in vitro* avaient été obtenues à partir de cellules souches de moelle osseuse de souris, il n'est pas encore possible d'en tirer des conclusions fiables pour l'homme. Hanspeter Nägeli recommande cependant de réévaluer, au moins temporairement, l'utilisation systématique de particules de silice comme additif alimentaire.

Michael Zimmermann de l'Institut pour les sciences alimentaires, la nutrition et la santé de l'EPF de Zurich quant à lui lève l'alerte – du moins partiellement. Au moyen de lignées cellulaires intestinales et en procédant à des études animales, il a examiné si la consommation de denrées alimentaires enrichies avec des composés de fer nanostructurés pouvait présenter un danger pour la santé. Le manque de fer est la carence alimentaire la plus répandue sur la planète : près d'un tiers de la population mondiale en souffre. Enrichir les denrées alimentaires en fer pourrait constituer une stratégie efficace pour combattre cette carence, mais les préparations disponibles à l'heure actuelle n'atteignent pas le résultat escompté. Le fait que la miniaturisation à l'échelle nanométrique de composés de fer rende possible le développement d'une nouvelle génération de compléments à l'absorption rapide et au goût neutre a donc éveillé un grand intérêt au sein de l'industrie alimentaire. « Tout le monde attend désormais de savoir s'ils peuvent être utilisés en toute sécurité », ajoute Michael Zimmermann. Ses études indiquent – du moins chez les animaux – qu'ils n'induisent pas de



Marianne Geiser Kamber
Université de Berne

stress oxydatif dans les cellules et qu'il n'y a pas d'accumulation de fer ou de dommages tissulaires notables (essais effectués sur des animaux de laboratoire). Des premiers indices laisseraient même penser que les composés de fer nanométriques n'empruntent pas de voies alternatives et suivent le même chemin d'absorption que les préparations à base de fer habituellement administrées avec les aliments.

A portes grande ouvertes

Mais que se passe-t-il lorsque les nanoparticules n'ont pas besoin de franchir de mécanismes de défense et de barrières corporelles parce l'homme les a lui-même introduit à l'intérieur de son organisme en raison de leurs propriétés prometteuses ? *Martin Frenz* de l'Institut de physique appliquée de l'Université de Berne a étudié un cas particulièrement délicat. Afin de pouvoir souder sans suture les vaisseaux du cerveau, par exemple pour traiter les anévrismes, on expérimente actuellement sur les animaux l'utilisation de « pansements » enrichis de nanoparticules et de protéines. « La procédure ressemble à ce qui se passe lorsqu'on fait cuire un œuf »,

explique Martin Frenz : « irradié au laser, le pigment des nanoparticules absorbe la lumière et déclenche un effet thermique qui soude les protéines du „pansement“ à celles de la paroi vasculaire ». Sans nanoparticules, cet implant adhésif ne serait pas stable. Mais que deviennent les nanoparticules lorsque le « pansement » biodégradable se dissout ? Avec l'aide d'une équipe interdisciplinaire de biologistes, chimistes, médecins et physiciens et au moyen des techniques d'optique et de microscopie électronique les plus modernes, Martin Frenz a étudié comment deux types particuliers de nanoparticules se diffusaient dans le tissu cérébral et quelles réactions biologiques ils déclenchaient. Les deux types ont été absorbés par les cellules immunitaires cérébrales qui ont provisoirement réagi par un stress oxydatif. « En l'état actuel de nos connaissances, nous pouvons néanmoins affirmer que la probabilité que des cellules aient été endommagées est relativement faible », conclut Martin Frenz. Il est donc évident pour lui que « l'intégration de cette soudure vasculaire sans suture à la médecine humaine représente davantage une opportunité qu'un risque. »

Etant donné que les nanoparticules peuvent se diffuser dans tous les milieux et franchir les barrières cellulaires, elles constituent des sources de danger potentielles. Mais cet état de fait peut aussi être exploité. Chercheur au LFEM, *Peter Wick* a étudié dans le cadre de son projet comment les nanoparticules se transmettent de la mère à l'enfant à travers le placenta. En collaboration avec l'hôpital universitaire de Zurich, son équipe a simulé en laboratoire les systèmes circulatoires maternel et fœtal grâce à des placentas humains de donneuses. Des particules de polystyrène de différentes tailles et charges de surface ont

Autre application possible : le traitement de problèmes de santé au stade prénatal, directement au niveau du placenta, en vue de réduire ainsi le risque de naissances prématurées. Cette thérapie d'avenir ne sera toutefois pas disponible dans un avenir proche et nécessitera encore de nombreuses années de recherche.

Stopper les cambrioleurs à l'entrée

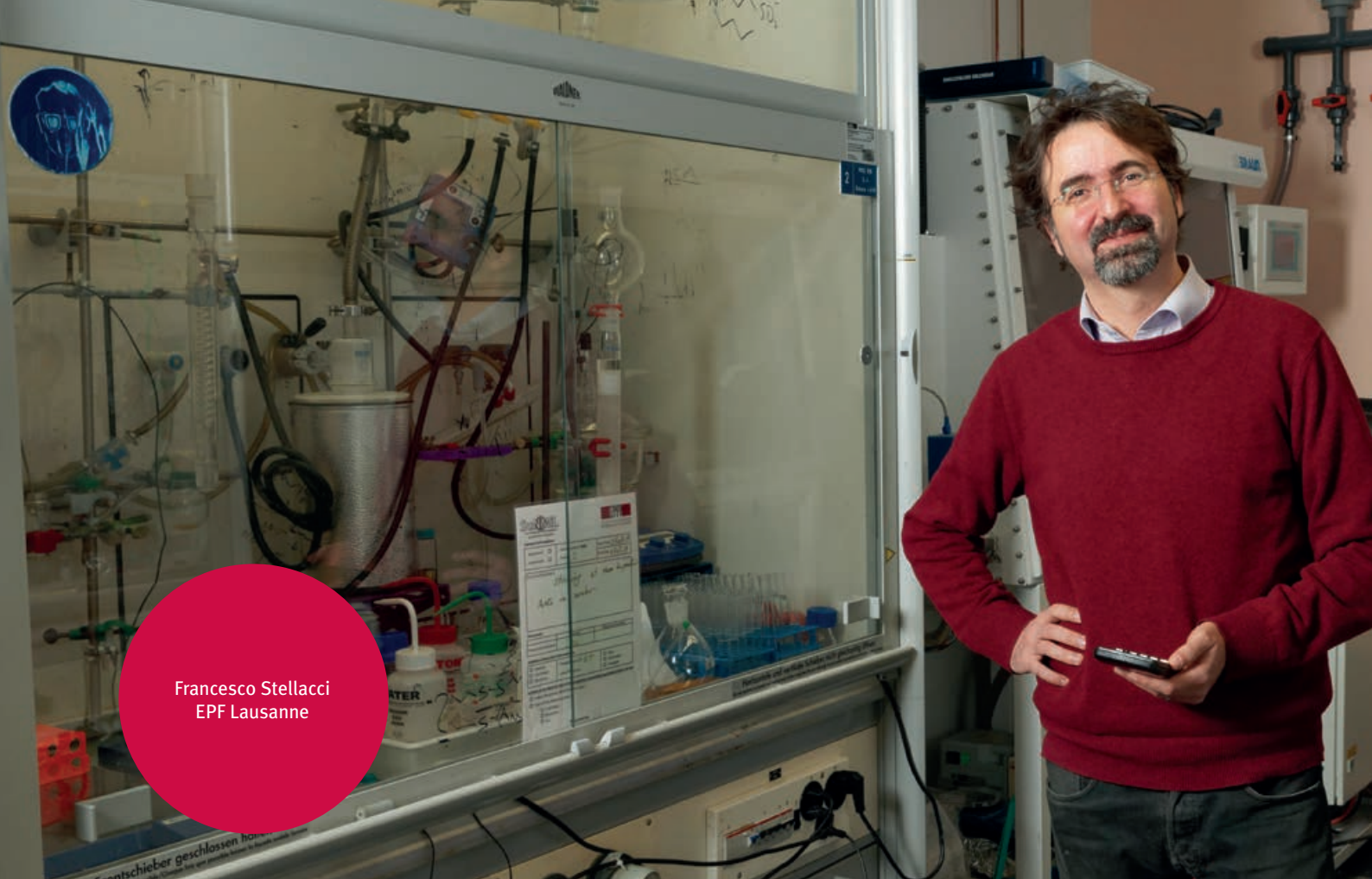
Pour Peter Wick, il ressort du PNR 64 que l'idée que s'interroger uniquement sur les effets délétères des nanoparticules synthétiques ne constitue pas la meilleure approche. « La question est plutôt de savoir si nous pouvons les manufacturer de telle manière que les opportunités soient supérieures aux risques ? » C'est exactement la question sur laquelle a planché *Francesco Stellacci*, de l'Institut de science et de génie des matériaux de l'EPF de Lausanne. L'objectif de son projet était de copier la nature et de modifier les nanoparticules de manière à ce qu'elles puissent acheminer très précisément des médicaments à l'intérieur de certaines cellules sans endommager la membrane cellulaire. Les virus procèdent exactement ainsi pour introduire du matériel génétique dans une cellule cible et en prendre le contrôle. Pour mener à bien ce projet, l'équipe de recherche de Francesco Stellacci a entouré des nanoparticules d'or d'une enveloppe de molécules organiques hydrophobes et hydrophiles. Ses expériences ont permis de démontrer que des modifications infimes de l'organisation des molécules superficielles suffisaient à neutraliser la toxicité des nanoparticules. L'étude des interactions entre les nanoparticules et les virus réservait une surprise encore plus étonnante : il s'est en effet avéré que certaines particules pouvaient être utilisées pour réprimer les infections virales. Francesco Stellacci explique par métaphore comment cela fonctionne : « Le virus est un cambrioleur et la maison dans laquelle il veut pénétrer est constituée par la cellule. Les antibiotiques actuellement disponibles attrapent le voleur quand il a déjà cambriolé et retourné tout le logis. Les nanoparticules maîtrisent au contraire l'intrus avant qu'il n'ait franchi la porte. » Pouvoir lutter un jour contre les infections virales – dont font partie des maladies mortelles comme la fièvre Zika, l'Ebola et la Dengue – grâce aux nanoparticules et ce, de manière aussi efficace que les

LORSQUE LE RISQUE SE TRANSFORME EN OPPORTUNITE

Le PNR 64 démontre que la recherche sur les risques ouvre encore et toujours de nouvelles opportunités pour le développement d'applications intéressantes.

ainsi été injectées du côté de la mère. L'équipe a alors pu observer quelles particules parvenaient à franchir la barrière placentaire et à quelle vitesse, comment elles atteignaient le tissu placentaire et s'y diffusaient et de quelle manière elles influençaient ses fonctions cellulaires.

De manière peu surprenante, les particules de petite taille franchissent facilement la barrière placentaire. Les valeurs diffèrent néanmoins d'une particule à l'autre en fonction non seulement de la taille, mais aussi de la composition chimique et de la charge de surface. « Il est difficile de dire pour le moment comment ces trois facteurs interagissent et quels sont exactement les mécanismes de transport à l'œuvre ici », explique Peter Wick. Cependant, si bien des questions restent en suspens, des applications nanomédicales très prometteuses se dessinent. Il pourrait ainsi être possible de fixer des médicaments destinés à la mère – mais pouvant se révéler néfastes pour l'enfant – à des nanoparticules dont on sait qu'elles ne peuvent pas franchir la barrière placentaire.



Francesco Stellacci
EPF Lausanne

infections bactériennes sont endiguées avec les antibiotiques, est une perspective qui enthousiasme Francesco Stellacci. Comme le chercheur le rappelle néanmoins «il faut du temps avant que la mise sur le marché d'un médicament ne soit autorisée».

Barbara Rothen-Rutishauser, de l'Institut Adolphe Merkle de l'Université de Fribourg, met elle aussi à profit l'une des propriétés potentiellement dangereuses des nanoparticules. L'asthme allergique est dû à une réaction disproportionnée du système immunitaire qui se produit précisément à l'endroit où ces minuscules particules se déposent lorsqu'elles sont inhalées, c'est-à-dire dans les minuscules terminaisons des voies respiratoires et les alvéoles des poumons. Si l'on chargeait les nanoparticules d'une cargaison de médicaments avant de les envoyer en mission dans les poumons, l'asthme pourrait être traité directement là où il se déclenche, de manière efficace et sans effets secondaires.

Mais si la destination finale est connue, le chemin pour y parvenir sera encore long. Barbara Rothen-Rutishauser et son équipe ont réalisé toute une série d'optimisation de matériaux, d'expérimentations cellulaires, de modèles tissulaires en 3D et d'essais sur les animaux avec plusieurs matériaux pouvant jouer le rôle de transporteurs de médicaments.

Leur choix s'est porté sur des particules d'or non toxiques présentant différentes charges de surface. Comment les cellules immunitaires des poumons se comportent-elles quand elles entrent en contact avec ces corps étrangers? Sont-elles en mesure d'absorber et de traiter les particules et quel rôle jouent leur taille et leur surface? Ces travaux récompensés par plusieurs distinctions ont démontré que certaines particules pouvaient effectivement déclencher une réaction immunitaire dans les ganglions lymphatiques de la souris. Mais que deviennent ces particules lorsqu'elles ont rempli leur mission? Demeurent-elles dans les cellules ou sont-elles éliminées? La question reste ouverte. Et le chemin de la souris à l'homme ne se fera pas du jour au lendemain. Néanmoins, Barbara Rothen-Rutishauser est d'ores et déjà en mesure d'annoncer: «Il n'y a pas de raison d'avoir peur des nanomatériaux, mais ils doivent être utilisés de manière responsable. Et, à moins qu'elles ne soient destinées à une application médicale, j'évitais plutôt de les inhaler.»

De minuscules thérapeutes

Utiliser la nanotechnologie à des fins thérapeutiques est également l'objectif de *Caroline Maake* de l'Institut anatomique de l'Université de Zurich. Les patients qui souffrent au-



jourd'hui de maladies inflammatoires chroniques des intestins comme la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse n'ont d'autre recours que de prendre des médicaments aux graves effets indésirables. Si l'on parvenait à encapsuler ces substances pharmaceutiques dans des nanomatériaux biodégradables et à les libérer de manière ciblée uniquement à l'endroit où ils doivent faire effet, ceci constituerait une avancée immense pour les personnes souffrant de pathologies intestinales. Les analyses microscopiques d'échantillons de tissus de souris réalisés par Caroline Maake et son équipe font partie intégrante de l'important projet de recherche européen ERA NET EuroNanoMed toujours en cours. L'équipe de recherche a déterminé quels nanomatériaux, de quelle taille et en quelle concentration étaient le mieux adaptés pour jouer le rôle de transporteurs sans causer de dégâts collatéraux et étudié les voies empruntées par la plupart d'entre eux pour parvenir à leur but. Lors de ces travaux, Caroline Maake a fait une découverte significative : les différences de taille les plus minimes des nanoparticules peuvent générer des variations considérables au niveau des effets biologiques induits. Avant qu'une nanothérapie aux effets secondaires limités puisse véritablement être mise à disposition, de nombreux obstacles devront néanmoins encore être franchis, notamment pour financer

la très complexe procédure d'autorisation de mise sur le marché des médicaments. En Occident, de plus en plus de personnes souffrent de ces maladies intestinales auxquelles on ne connaît pas de remède et Caroline Maake est convaincue que « les nanoparticules pourraient vraiment apporter un plus dans ce domaine ».

Beatrice Beck Schimmer de l'Institut d'anesthésiologie de l'hôpital universitaire de Zurich fait écho à cette conviction. Dans le cadre de son projet, elle utilise des nano-aimants afin d'éliminer du sang des substances potentiellement délétères, qu'il s'agisse de métaux ou de protéines produites par les cellules ou des agents pathogènes. A cet effet, elle intègre à des nanoparticules ferriques recouvertes de carbone et hautement magnétiques, toute une « équipe de nettoyage » composée d'anticorps ayant pour mission de fixer les substances indésirables. A la fin du processus, un aimant permet de retirer du sang les particules chargées de leur butin. L'ensemble de cette opération de détoxification se déroule à l'extérieur de l'organisme.

L'application clinique de ce processus est ici aussi l'objectif visé à long terme. Pour Béatrice Beck Schimmer et son équipe, il s'agissait dans un premier temps de déterminer, au moyen de modèles cellulaires et d'études *in vivo*, quelles particules pouvaient être utilisées dans le sang sans induire d'effets secondaires négatifs, c'est-à-dire sans provoquer de caillots ou d'inflammations. Les chercheuses et chercheurs ont également étudié très précisément ce qui se passe lorsque des nano-aimants s'échappent, retournent dans le corps avec le sang détoxifié et se déposent dans des organes de stockage comme le foie ou les poumons. Au bout d'un an d'observation, les souris soumises à ce traitement n'avaient pas développé de réactions inflammatoires ou de tumeurs. Les scientifiques en déduisent non seulement que ce processus de détoxification du sang est hautement efficace, mais aussi que les risques sont contrôlables. « Grâce à notre projet, nous sommes parvenus à faire sortir du laboratoire et à amener à proximité immédiate du patient des connaissances qui serviront au développement d'une nouvelle technologie extrêmement prometteuse », se réjouit Béatrice Beck Schimmer qui envisage déjà d'autres possibilités d'utilisation pour les nano-aimants. Ils pourraient éliminer certaines cellules du sang ou transporter de manière ciblée des médicaments jusqu'à un organe ou un segment de tissu.

La cellulose constitue le plus important matériau de construction du monde végétal. «A l'échelle nanométrique, chaque plante est composée de fibres de cellulose», explique l'expert en matériaux *Christoph Weder* de l'Institut Adolphe Merkle de l'Université de Fribourg. Ces fibres sont relativement faciles à isoler en laboratoire. Elles sont extrêmement solides, résistantes à la traction et rigides et

DE GRANDES PROMESSES

Dans le domaine des matériaux innovants, de grands espoirs sont fondés sur les nanomatériaux. Leur utilisation doit permettre d'améliorer les propriétés et le potentiel des matières premières et de perfectionner les applications médicales.

permettent, lorsqu'elles sont incorporées à d'autres matériaux, de fabriquer des composites légers mais plus stables et plus résistants. Ces remarquables propriétés mécaniques les rendent très précieuses pour l'industrie des plastiques – d'autant plus qu'elles sont extraites de déchets végétaux et peuvent par conséquent être produites à moindre coût.

En tant que biomatériau, la nanocellulose était jusqu'à présent considérée comme inoffensive pour la santé – contrairement par exemple aux nanotubes de carbone qui peuvent provoquer des effets semblables à ceux des fibres d'amiante selon leur texture et leur taille. Dans le cadre de son projet et grâce au modèle de cellules de la barrière épithéliale des voies respiratoires mis au point en 3D par sa collègue Barbara Rothen, Christoph Weder a voulu vérifier que la nanocellulose pénétrant par hasard dans les poumons lors des processus de fabrication, de transformation, d'utilisation ou d'élimination ne présentait aucun risque pour la santé. Le résultat se traduit par une fin d'alerte prudente : aucune réaction aiguë n'a pu être observée, ce qui constitue une bonne nouvelle pour la commercialisation prévue de nouveaux nanomatériaux à base de cellulose.

Nanocartilage pour les articulations usées

En collaboration avec plusieurs groupes de recherche, Christoph Weder a développé des nanocomposites dans le cadre de son projet. Il a ainsi fabriqué des matériaux poreux en tant qu'alternative écologique aux mousses isolantes conventionnelles et des composites particulièrement durs et résistants à la traction. S'éloignant quelque peu du plan de recherche, une doctorante a découvert en réalisant ces travaux qu'il était possible de cultiver en laboratoire du cartilage artificiel sur des gabarits en nanocellulose. Les lésions du cartilage articulaire, qui entraînent tôt ou tard de l'arthrose et une usure progressive des articulations, ne pouvant pas guérir naturellement, la possibilité d'utiliser un tel tissu de substitution revêt un intérêt considérable. La thèse de doctorat correspondante a reçu une distinction de la Société Suisse de Chimie et Christoph Weder est reconnaissant au FNS d'avoir accepté cet écart par rapport au programme de départ. «La bonne recherche est basée sur la confiance et non pas sur une économie planifiée», ajoute-t-il en conclusion.

Ce ne sont pas le cartilage, mais les matériaux de substitution osseux qui sont au cœur du projet de recherche mené par l'équipe de *Reto Luginbühl* de la Fondation Robert Mathys (RMS) à Bettlach. Son objectif est de renforcer avec des nanofibres les ciments céramiques disponibles à l'heure actuelle. Si de la substance osseuse est perdue suite à un accident, un cancer ou une opération, les espaces vides qui en résultent sont comblés à l'aide d'implants osseux ou de composites synthétiques. Ceux-ci sont néanmoins tellement friables qu'ils ne supportent pas de lourdes charges et nécessitent l'emploi de plaques et de vis. Une seconde opération est ensuite généralement nécessaire afin de retirer ces corps étrangers une fois le processus de guérison achevé. Les nanocomposites biodégradables, qui offrent les mêmes qualités de résistance et de portance que les os sains, ouvriraient ici aussi de toutes nouvelles possibilités. Ils pourraient être utilisés non seulement comme matériau de remplissage, mais aussi pour fabriquer les plaques et les vis qui disparaîtraient d'elles-mêmes après le processus de guérison.

Afin de produire ce ciment renforcé par des nanofibres, l'équipe de recherche a dû développer un processus long et hautement compliqué durant lequel des fibres tissées à partir de polyacide lactique absorbable ont été mélangées à des nanoparticules et à de la poudre de ciment. De premiers essais effectués sur des animaux n'ont pas révélé d'effets biologiques négatifs. Et le nouveau ciment osseux, grâce à sa structure interne constituée de fibres extrêmement fines réparties de manière homogène, est environ quatre fois plus résistant à la rupture que les matériaux non renforcés. Pour Reto Lugin-

bühl, il reste cependant beaucoup à découvrir. « Nous ne sommes pas encore arrivés là où nous souhaitons aller. Mais nous sommes sur la bonne voie. »

Dopage pour les batteries lithium-ion

Dans le domaine du stockage de l'énergie, les nanomatériaux pourraient résoudre nombre des problèmes fondamentaux posés par les batteries conventionnelles. La taille des particules poudreuses utilisées dans les batteries lithium-ion ne permet pas que tous les ions lithiums soient relâchés au cours d'un cycle



Katharina Fromm
Université de Fribourg

de charge-décharge. « Lorsque que ces grains ne se situent pas sur une échelle micrométrique, mais sont beaucoup, beaucoup plus petits, un ion lithium, même positionné en leur centre, aura toujours la possibilité d'entrer et de sortir. La charge et la décharge de la batterie s'effectuent donc de manière plus efficace. Et l'on peut mettre nettement plus de lithium-ion actif dans une batterie », explique *Katharina Fromm* de la Faculté de chimie de l'Université de Fribourg. Grâce aux nanoparticules, son équipe de recherche est parvenue à améliorer notablement les propriétés des matériaux d'électrode actuellement disponibles sur le marché. Les chercheurs fribourgeois ont par ailleurs réussi à atteindre la densité de charge maximale dans une pile bouton. De l'accumulateur de grande taille remplaçant la cuve à mazout dans un pavillon chauffé à l'énergie solaire à la pile bouton en passant par la batterie de voiture, tout pourrait désormais devenir réalité avec le soutien d'écoles d'ingénieurs et de partenaires industriels. Et *Katharina Fromm* est persuadée que le bilan à long terme serait positif pour l'économie comme pour l'environnement.

Les batteries lithium-ion représentent un nouvel espoir pour l'alimentation en énergie, le stockage en réseau et la percée sur le marché de l'électromobilité. Pour ce faire, elles doivent néanmoins être améliorées en termes de performances et de sécurité. Le projet de *Vanessa Wood* de l'Institut de systèmes intégrés de l'EPF de Zurich apporte une contribution importante dans ce domaine. Elle a en effet développé une nouvelle méthode pour analyser à l'échelle atomique comment les ions lithium se déplacent de l'électrode négative à l'électrode positive pendant la charge et la décharge. Dans la plupart des batteries commercialisées aujourd'hui, ce processus s'effectue relativement lentement. On sait que sa durée peut être raccourcie lorsque le matériau actif est présent sous forme nanométrique. La réduction de la taille des particules présente cependant certains risques pour la sécurité et les batteries connaissent une obsolescence plus rapide et affichent une densité énergétique plus faible. En formant des microsphères poreuses de nanoparticules par un procédé de séchage par atomisation, *Vanessa Wood* est parvenue à conserver les

avantages offerts par un chemin de diffusion plus court tout en éliminant les effets indésirables. Ses expériences et simulations ont ainsi permis d'améliorer les propriétés des batteries lithium-ion.

Pas toujours une amélioration

Dans de nombreux cas, la réduction de la taille à l'échelle nanométrique recèle un potentiel impressionnant d'applications novatrices. Mais les nanomatériaux ne tiennent pas toujours leurs promesses. Une nouvelle génération de produits de protection pour le bois à base de nanoparticules de cuivre - qui remplace les produits à base de particules de cuivre conventionnelles auparavant employées - connaît depuis 2006 un succès commercial impressionnant aux Etats-Unis: plusieurs milliers de tonnes y sont vendues chaque année pour protéger clôtures et piquets des moisissures. Les particules de carbonate de cuivre pénétrant plus profondément dans le bois, cette nouvelle protection est censée être plus durable et ne présenter simultanément aucun danger pour l'homme et pour l'environnement. Un projet dirigé par les chercheurs du LFEM *Peter Wick* et *Francis Schwarze* a toutefois révélé que ce produit miracle ne tenait pas tous ses engagements et était par ailleurs absolument inadapté aux essences européennes que sont l'épicéa et le sapin blanc. La solution ne pénètre en effet quasiment pas dans ces bois durs. Elle demeure à la surface et peut par abrasion mécanique se diffuser sous forme de poussière de bois chargée en cuivre dans l'environnement. A cela s'ajoute la possibilité que des moisissures résistantes au cuivre assimilent les particules, les transforment et relâchent le cuivre dans les alentours par le biais de leurs spores. Il n'est par ailleurs pas à exclure que le cuivre puisse aussi pénétrer dans les poumons via la poussière de bois ou les spores de moisissures, ce qui pourrait avoir d'éventuelles conséquences sur la santé.

Housses de matelas, chaussettes, pansements : les nanoparticules d'argent sont employées comme biocides dans de nombreux matériaux. Elles éliminent tout aussi bien les bactéries responsables des odeurs de transpiration que les germes pathogènes rencontrés en milieu hospitalier. La consommation annuelle mondiale de nanoargent est estimée à plusieurs milliers de tonnes. Mais que se

risques d'exposition pour l'environnement. De nouvelles particules d'argent pourraient théoriquement se former durant le processus de combustion et être dispersées avec les cendres. Ralf Kaegi vérifiera donc ce qu'il en est dans le cadre d'un autre projet encouragé par le FNS. Ses résultats lui permettent néanmoins d'ores et déjà de conclure qu'un monitoring spécifique des nanoparticules d'argent n'est pas nécessaire en ce qui concerne le cycle de l'eau. « Cela signifie pour moi que nous pouvons dès à présent nous concentrer sur les applications profitables », ajoute-t-il en évoquant, par exemple, les opportunités que l'utilisation de charbon actif imprégné de nanoparticules d'argent dans les filtres à eau pourrait offrir dans les pays où l'alimentation en eau potable est insuffisante.

Cheval de Troie

Dans le département de toxicologie environnementale de l'Eawag, deux autres projets du PNR 64 étaient consacrés aux nanoparticules d'argent. *Renata Behra* a étudié comment les microorganismes aquatiques – bactéries, algues, champignons et minuscules escargots – gèrent le nanoargent. Ses recherches indiquent que ces particules peuvent porter atteinte à la biodiversité de microorganismes essentiels à la santé de l'écosystème. La concentration en nanoargent testée était néanmoins supérieure à celle estimée dans l'environnement. Et les nanoparticules transformées en sulfure d'argent – sort que connaissent, comme démontré par Ralf Kaegi, la plupart des nanoparticules d'argent parvenant dans les cours d'eau via les stations d'épuration – exercent des effets nettement moins toxiques.

Kristin Schirmer a étudié comment les nanoparticules interagissent avec les cellules végétales et animales en milieu aquatique et quelles voies elles empruntent. Les observations qu'elle a réalisées lors de ses expériences in vitro constituent de véritables découvertes : si les algues possèdent une enveloppe de protection qui empêche les particules de pénétrer jusqu'à la membrane cellulaire interne, la membrane plasmique des cellules de poisson, qui est beaucoup plus perméable, les absorbe activement – par l'intermédiaire du même mécanisme de base mis en œuvre

MILIEUX AQUATIQUES ET TERRESTRES

Afin de pouvoir utiliser les nanoparticules sans risques pour l'environnement, il est nécessaire de comprendre comment elles se dispersent et se comportent dans les cours d'eau et les sols.

passent-elles lorsque les particules métalliques sont lessivées des textiles et rejoignent les eaux usées ? Eradiquent-elles aussi les microbes présents dans cet environnement et induisent-elles un déséquilibre de l'ensemble de l'écosystème aquatique ? *Ralf Kaegi* de l'Institut fédéral pour l'aménagement, l'épuration et la protection des eaux (Eawag) à Dübendorf a pu démontrer que la forte réactivité des nanomatériaux exerçait dans ce cas un impact écologique positif. L'analyse d'échantillons d'eau et les expériences menées en laboratoire ont en effet révélé que les nanoparticules d'argent se liaient immédiatement avec d'autres particules dans les canalisations et se transformaient en sulfure d'argent, une substance nettement moins toxique. « A cela s'ajoute le fait que les stations d'épuration sont en mesure de les filtrer très efficacement, comme cela est généralement le cas pour tous les nanomatériaux, si bien que moins de 5% se retrouvent dans les eaux de surface », explique Ralf Kaegi. Les boues d'épuration résiduelles chargées en nanoparticules sont éliminées par combustion en Suisse et ne présentent par conséquent pas de nouveaux



Thomas Bucheli
Agroscope Zurich

par les cellules humaines. « C'est comme un cheval de Troie », commente Kristin Schirmer, « car ce processus contribue à dissoudre les nanoparticules d'argent et à libérer dans les cellules des ions d'argent très toxiques ». Les nanoparticules d'argent pourraient en outre induire un dérèglement de certaines fonctions cellulaires, car elles se fixent à des protéines à l'intérieur des cellules.

Lumière dispersée

Peu de recherches ont jusqu'à présent été effectuées afin de déterminer si les nanomatériaux synthétiques pouvaient causer des dommages, et lesquels, lorsqu'ils sont dispersés dans l'environnement. Grâce à l'élégante méthode de mesure optique in situ développée – et déjà brevetée – par *Olivier Martin* du Laboratoire de nanophotonique et métrologie de l'EFP de Lausanne, la détermination fiable des risques environnementaux présentés par les nanomatériaux a fait un grand pas en avant. Son test permet de déterminer en temps réel l'importance du stress oxydatif que subissent les organismes aquatiques unicellulaires vi-

vants lorsqu'ils entrent en contact avec des substances toxiques comme les nanoparticules et d'observer s'ils recouvrent ou non leur état antérieur dès que l'exposition est terminée. Cette réponse au stress étant mesurée à l'extérieur de la cellule, la méthode de mesure en elle-même n'influence pas la réaction des cellules : elle est non invasive et permet de révéler d'éventuels effets négatifs des nanoparticules synthétiques sur les microorganismes dans différents milieux naturels.

Le capteur biologique d'Olivier Martin, dont la portabilité permet de multiples applications, a ceci de particulier qu'il doit sa sensibilité aux propriétés optiques des nanomatériaux. Lorsqu'elles subissent un stress oxydatif, les cellules secrètent du peroxyde d'hydrogène en quantité proportionnelle au taux de stress. Cependant, ce qui se joue à ces minuscules dimensions est quasiment impossible à mesurer. Les scientifiques entourant Olivier Martin ont donc eu recours à une astuce : l'ajout de minuscules boules de polystyrène sous-micrométriques allonge la distance parcourue par la lumière dans les échantillons analysés.



Grâce à cette dispersion, qui agit comme un amplificateur lumineux, il devient possible de mesurer les variations les plus subtiles d'absorption de la lumière. Les expériences réalisées avec ce capteur ont démontré que d'infimes quantités de substances toxiques – nanomatériaux inclus – suffisaient à induire une sécrétion mesurable de peroxyde d'hydrogène chez les algues unicellulaires.

Pour Olivier Martin, ces résultats prouvent surtout une chose : « En ce qui concerne les nanomatériaux, le principe de précaution est toujours d'actualité. » Car la réponse des cellules au stress se révèle extrêmement complexe. « Nous observons par exemple que la toxicité des nanoparticules dépend de leur interaction avec l'environnement. Nous constatons aussi qu'il existe une sorte d'effet mémoire, si bien que les cellules qui sont déjà entrées en contact avec des nanoparticules réagissent différemment lors de la deuxième exposition. » Les biologistes et les toxicologues ont donc encore beaucoup de travail à accomplir avant que les réponses mesurées puissent être interprétées correctement. « Il est important de ne pas adopter ici la politique de l'autruche mais de poursuivre nos travaux afin de mieux comprendre ces processus très complexes. »

De petits auxiliaires agricoles

Voilà en ce qui concerne l'eau. Et qu'en est-il des sols ? Les nanoparticules synthétiques suscitent de grands espoirs dans l'agriculture. Leur adjonction est supposée augmenter l'efficacité des engrais et rendre les produits phytosanitaires plus stables et moins néfastes pour l'environnement – les substances actives se laisseraient ainsi délivrer avec plus de précision à l'endroit et au moment où elles doivent faire effet. Cela signifierait également que la dose employée pourrait être réduite puisque la substance utilisée risquerait moins de s'évaporer, d'être décomposée par le soleil ou lessivée par la pluie. De premières applications agricoles sont déjà autorisées et commercialisées aux Etats-Unis.

A ce jour, personne ne peut néanmoins dire que l'utilisation de tels petits auxiliaires signifierait pour le rendement, la qualité des plantes cultivées, la santé des sols et celle des microorganismes qu'ils abritent. Leurs

caractéristiques de mobilité, leur éventuelle absorption par les végétaux et leurs effets sur ceux-ci ne sont que partiellement connus. Cela n'est pas dû à un manque d'intérêt des chercheurs, mais au fait que les sols constituent des environnements hautement complexes. Comme l'explique *Thomas Bucheli* de la station de recherche Agroscope, le centre de compétence de recherche agronomique de la Confédération à Reckenholz, « personne n'est aujourd'hui capable de quantifier les nanoparticules dans un sol car les techniques analytiques actuellement disponibles ne le permettent tout simplement pas ». Si des moyens de production à base de nanomatériaux devaient être mis sur le marché dans un proche avenir, les autorités seraient confrontées à un véritable casse-tête.

Thomas Bucheli a procédé à différentes études d'exposition et de dispersion et à des analyses d'effets sur du blé, du trèfle et différents microorganismes importants pour la santé des plantes. Il a eu recours pour ce faire à des cultures liquides de bactéries, des hydrocultures et des essais en pot avec sol naturel. L'objectif de son projet était de contribuer au développement d'une procédure de test standardisée afin d'évaluer les risques liés à l'utilisation des nanomatériaux dans l'agriculture. « La communauté scientifique du monde entier travaille là-dessus depuis des décennies », précise-t-il.

Le projet a-t-il abouti ? D'après Bucheli, il est certain que son équipe est parvenue à mettre au point de nouvelles techniques et méthodes permettant de mieux quantifier l'exposition aux nanomatériaux synthétiques. Pour ce qui est des effets, il fait montre d'un positivisme prudent. « En ce qui concerne les particules analysées, nos études n'ont pas révélé d'impact dramatique ni sur les fonctions essentielles du sol, ni sur la fertilité ». Il est évident pour lui que l'exploration des effets exercés par les nanomatériaux synthétiques sur un environnement naturel complexe devrait être poursuivie. « Le travail que nous effectuons est proactif, mais les produits phytosanitaires contenant des nanomatériaux devraient à court ou à long terme faire l'objet d'une procédure d'enregistrement. D'ici là, il sera nécessaire de disposer de suffisamment de connaissances pour permettre une évaluation systématique des risques. »

Ainsi, les risques apparaissent dès l'application en ce qui concerne la crème solaire et seulement lors du recyclage pour ce qui est des composants électroniques. En fonction du matériau et du type d'utilisation, des particules sont libérées à court ou long terme des

groupe a par ailleurs modélisé le comportement des nanomatériaux lorsqu'ils parviennent dans les systèmes aquatiques. Le processus le plus important qui a été constaté ici était que les nanoparticules se liaient aux substances naturellement en suspension dans l'eau.

Bernd Nowack n'a pas procédé à une évaluation des risques avec son nouveau modèle. Une comparaison avec des travaux antérieurs l'autorise néanmoins à formuler la conclusion suivante : « Au vu des quantités actuellement produites, les nanoparticules ne posent pas de problèmes pour l'environnement ». A une exception près, celle du nano-oxyde de zinc, qui est surtout utilisé dans les cosmétiques et les produits pharmaceutiques et dont les concentrations environnementales approchent le seuil critique. « Les futures études écotoxicologiques devraient par conséquent être consacrées en priorité à ce matériau », conclut Bernd Nowack.

DE A à Z

Tout juste produits, intégrés à un matériau composite, détériorés par l'usage, lessivés par la pluie, dispersés par les aléas climatiques, éliminés par combustion : les différentes phases du cycle de vie des nanomatériaux synthétiques détermine dans une large mesure la part de risque qu'ils représentent.

matériaux composites qui les contiennent et dispersées dans l'environnement, l'air, l'eau, les sédiments ou les sols. Les quantifier est encore largement impossible aujourd'hui car il n'existe actuellement aucune méthode analytique permettant de mesurer les concentrations traces en nanomatériaux dans des échantillons prélevés dans l'environnement.

Bernd Nowack de la division Technologie et Société du LFEM de St-Gall est en mesure d'estimer ces concentrations. Ses modèles informatiques lui permettent en effet de quantifier les plus importants flux de masse de diverses nanoparticules dans l'environnement. En y ajoutant les résultats tirés d'études écotoxicologiques et les valeurs limites légales, il obtient une base solide pour procéder à une évaluation des risques. « Ces données renforcent notre certitude quant aux concentrations environnementales et permettent d'asseoir la discussion liée aux risques éventuels sur une base solide », précise-t-il.

Les estimations recueillies grâce aux modélisations de Bernd Nowack et de son équipe de recherche constituent à ce jour les meilleures données disponibles sur les flux de masse du nanoargent, du nanozinc, du nanodioxyde de titane, du fullerène et des nanotubes de carbone dans l'environnement. Le modèle appliqué est dynamique : il tient compte de la forte croissance enregistrée par la production, l'utilisation et l'élimination des nanomatériaux et intègre aux calculs différents types d'applications. Le



Dangereusement rigides

Légers comme une plume mais plus résistants que l'acier, les nanotubes de carbone occupent le haut du pavé parmi les nanomatériaux. Du fait de leurs propriétés électroniques et mécaniques, ils sont intégrés comme matériau de remplissage à des composites dont ils améliorent les propriétés. Une aura de dangerosité entoure néanmoins ces minuscules tubes. Les nanomatériaux en forme de fibres sont en effet régulièrement suspectés d'être tout aussi délétères pour la santé que certaines fibres d'amiante – et les compagnies d'assurance ne sont pas les dernières à alimenter le débat. «Aucun autre nanomatériau n'a aussi souvent fait l'objet de travaux de recherche au cours des deux dernières décennies», indique *Jing Wang*, chercheur au LFEM. «Il existe de nombreuses études de toxicité et beaucoup de résultats qui indiquent qu'à partir d'une

certaine longueur, les nanotubes de carbone rigides génèrent réellement des problèmes lorsqu'ils sont inhalés.»

Jing Wang a cherché à déterminer si les nanotubes de carbone pouvaient se détacher des composites par abrasion, usure ou rupture et, le cas échéant, en quelles quantités et si cela représentait un danger pour la santé. Son équipe et lui ont donc produit en laboratoire leur propre matériau composite et l'ont soumis à un processus de vieillissement et d'usure simulant une dégradation normale ou une défaillance du matériau afin d'étudier la poussière en résultant. Ils ont ainsi retrouvé des nanotubes de carbone sous différentes formes dans les résidus d'abrasion. Ces derniers étaient parfois encore intégrés au composite, parfois en partie détachés et – ce qui n'avait jusqu'alors encore jamais été prouvé – parfois complètement isolés et donc potentiellement



Hans-Peter Kohler
Eawag Dubendorf

dangereux pour les voies respiratoires. Une méthode d'analyse spécialement développée à cette fin a ensuite permis à Jing Wang et à son équipe de quantifier ces nanotubes de carbone isolés. Les résultats de ces analyses ne sont pas alarmants : ils ne représentaient pas plus de 0,0004% de la quantité totale de nanotubes de carbone intégrés au composite. Un test de toxicité réalisé sur des cultures *in vitro* de cellules pulmonaires n'a pas non plus révélé d'effets aigus. De possibles conséquences à long terme n'ont néanmoins pas été étudiées. Selon Jing Wang, « il serait prématuré de tirer des conclusions pour la réglementation de la santé au travail ». Ses résultats permettent néanmoins de tirer quelques enseignements pour la production de composites renforcés avec des nanotubes de carbone. Afin de minimiser dès le départ les risques potentiels, ceux-ci devraient être liés aussi solidement que possible à la matrice qui les accueille.

Difficiles à digérer

Hans-Peter Kohler de l'Eawag de Dübendorf, l'Institut de recherche de l'eau du domaine des EPF, se consacre à la dernière phase de vie des nanoparticules. Il a développé une méthode analytique afin d'étudier à quelle vitesse les nanomatériaux à base de carbone sont dégradés dans les systèmes biologiques ou, exprimé plus simplement, combien de temps il faut aux enzymes pour digérer ces particules et les transformer à nouveau en leurs composants minéraux. Si de précédentes études portaient du principe que ce processus de décomposition se déroulait très rapidement dans l'environnement, ces nouveaux travaux font au contraire apparaître des demi-vies de plusieurs décennies. Entre les huit jours préalablement estimés et les 80 ans mis en évidence par Hans-Peter Kohler, il existe en effet une différence certaine. Les nanotubes de carbone sont donc en réalité beaucoup plus durables que l'on ne l'avait imaginé jusqu'alors. Cette information est essentielle pour l'établissement de futures mesures de régulation et de standards de production, d'autant plus que les résultats obtenus lors de ces expériences *in vitro* représentent selon Hans-Peter Kohler un scénario idéal. Dans l'environnement naturel, les particules devraient s'avérer encore plus biorésistantes. Les méthodes analytiques qui permettraient de vérifier cette hypothèse ne sont cependant pas encore disponibles à l'heure actuelle. Hans-Peter Kohler considère par conséquent qu'il serait certainement rentable à long terme que la Suisse continue d'investir dans le financement de la recherche en nanoanalyse environnementale.

Les réponses toutes faites ne conviennent donc pas à la dimension nanométrique et l'évaluation des risques doit être différenciée. «La taille ne constitue souvent pas un facteur pertinent quant à la problématique soulevée par le matériau», indique le chercheur du LFEM Bernd Nowack. «Le nanoargent est utilisé depuis plus de 120 ans en raison de ses propriétés bactéricides, y compris dans le domaine médical, et la silice est employée depuis la Seconde Guerre mondiale. En outre,

Prudence est mère de sûreté

Complicé ? Cela va le devenir encore plus. Derrière les nanoparticules et les nanomatériaux se cachent différents procédés de fabrication et de transformation. Ces différences exigent que chaque nanomatériau soit caractérisé individuellement, ce qui implique en retour que des critères généraux, des méthodes de test et des procédés d'analyse standardisés soient définis. Tant que cela ne sera pas le cas, la littérature relative à la recherche sur les nanomatériaux ne fournira pas toujours des connaissances fiables.

Afin de combler les lacunes qui existent actuellement de l'avis de nombreux scientifiques dans le domaine de la caractérisation, de l'analyse et de la standardisation des tests auxquels sont soumis les nanomatériaux, il est nécessaire de mener de difficiles travaux de recherche. Ces derniers livrent des résultats à première vue peu spectaculaires et souffrent par suite d'un financement insuffisant, voire inexistant. Plusieurs projets du PNR 64 démontrent combien cette stratégie manque de vision à long terme et contribuent notablement à combler ce déficit au moyen d'appareils de mesure innovants, de nouveaux outils d'analyse et de modélisation – et mettent en exergue combien il est nécessaire de poursuivre les efforts entrepris. «Les méthodes standards reconnues internationalement doivent faire l'objet de publication et des matériaux de référence être mis à disposition. Sans ces connaissances des millions, si ce n'est des milliards de francs, demeurent inexploités parce que le pas vers l'application industrielle ne peut être franchi», insiste Reto Luginbühl de la Fondation Robert Mathys à Bettlach. Ceci vaut tout particulièrement dans le domaine médical. «La nanomédecine offre des opportunités considérables. Mais si nous souhaitons réellement que les applications nanomédicales fassent un jour partie de la pratique clinique, il faut que nous nous donnions le temps et que nous investissions les ressources nécessaires afin de pouvoir procéder à des analyses de risques très rigoureuses», ajoute Beatrice Beck Schimmer de l'hôpital universitaire de Zurich. Etablir un cadre réglementaire demeure également vain tant qu'il n'existe pas d'appareils de mesure permettant de détecter les nanomatériaux.

LE DIABLE SE CACHE DANS LES DETAILS

Pour employer une formule exagérée, on pourrait en fait dire que la seule chose que les différents nanomatériaux ont en commun est le préfixe par lequel ils commencent. Celui-ci n'est à son tour qu'une indication de la dimension dans laquelle nous évoluons ici, «nano» signifiant «milliardième» dans le langage scientifique. Naturellement, tout n'est pas si simple car cette petite dimension se répercute sur les propriétés physico-chimiques des nanoparticules. Elle les amène à se comporter différemment des particules de même composition chimique mais d'une taille plus importante et à interagir d'une autre manière avec les systèmes biologiques. Et ces différences ne sont justement pas les mêmes d'une particule à l'autre. Comme l'explique le physicien Martin Frenz de l'Université de Berne, «l'effet exercé par une nanoparticule sur une cellule dépend fortement de sa structure superficielle, de sa charge, de sa taille, de la concentration des particules, de l'influence du facteur temps et d'autres paramètres. Ce qui rend difficile d'étendre directement à une nanoparticule les observations faites sur une autre.»

certaines substances se retrouvent classées dans les nanomatériaux uniquement en raison de la nouvelle définition adoptée.» Un des principaux objectifs du PNR 64 visait par conséquent à déterminer dans quels domaines les nanomatériaux posent des problèmes spécifiques et où il est par conséquent nécessaire d'apporter une «réponse nanospécifique» en termes de production, d'utilisation et de régulation.



Caroline Maake
Université de Zurich

« La politique a un rôle conséquent à jouer ici », souligne Barbara Rothen-Rutishauser de l'Institut Adolphe Merkle à Fribourg.

Le projet européen NANoREG, qui étudiait les aspects sécuritaires des nanomatériaux synthétiques et rassemblait des connaissances à des fins réglementaires, constitue une démarche visant à combler ces lacunes qui mérite d'être mentionnée. A travers le PNR 64, et en collaboration avec les offices fédéraux compétents, la Suisse a activement participé à ce projet qui a permis de répondre à de nombreuses questions sécuritaires concernant la société, l'industrie et les autorités gouvernementales.

Seule la dose fait le poison

Certaines vérités anciennes se relèvent également correctes dans le nouveau monde des nanoparticules. Ceci vaut par exemple pour le principe formulé par le légendaire Paracelse qui énonça en son temps qu'une substance toxique pouvait être inoffensive à petites doses et que la consommation excessive d'une substance inoffensive pouvait se révéler toxique. Quantifier les nanoparticules dans l'environnement apparaît néanmoins difficile. Les études *in vitro* utilisent souvent des doses trop élevées et ne permettent que de tirer que des conclusions partielles pour la « vraie vie ». Les scientifiques travaillent donc intensément à adapter les doses utilisées dans

la recherche à celles auxquelles la population pourrait réellement être exposée dans la vie quotidienne ou sur le lieu de travail.

Un autre point ne doit par ailleurs pas être négligé. Pour évaluer les risques potentiels des nanomatériaux pour la santé et l'environnement, la formule « Risque = dose x exposition » doit également être prise en compte. La dangerosité ne dépend donc pas uniquement de la dose, mais relève aussi fortement de la durée pendant laquelle les microorganismes d'un écosystème ont été exposés à une substance particulière ou aux concentrations auxquelles les nanoparticules s'accumulent dans les systèmes biologiques et se propagent dans la chaîne alimentaire. Il s'agit par suite d'établir le degré de cette « bioaccumulation ». Les études à long terme font néanmoins pour l'instant encore largement défaut, qu'il s'agisse de la durée de l'exposition ou de la période succédant à cette exposition. Il serait particulièrement important d'étudier ces facteurs car cela permettrait de déterminer si les systèmes biologiques sont en mesure de se régénérer après avoir été exposés à des nanomatériaux.

Il est évident qu'un programme de recherche d'une durée de cinq ans ne peut pas fournir de telles réponses. Interrogée sur le message qu'elle souhaite transmettre aux autorités et aux responsables politiques, Caroline Maake de l'Université de Zurich ne recourt qu'à un seul mot d'ordre : « Persévérer ! »

Les travaux de recherche habituels ne permettent pas toujours de jeter ce regard par-dessus la barrière interdisciplinaire – même si parfois point n'est besoin d'aller chercher très loin. Dans le cadre du PNR 64, Christoph Weder de l'Institut Adolphe Merkle a ainsi établi une collaboration étroite avec Barbara Rothen, collègue de la même institution mais qui travaille dans un tout autre domaine et qu'il ne connaissait pas auparavant. Pour lui aussi,

pendamment. Et, ce, grâce à une organisation rationalisée, à un minimum de bureaucratie, à une coordination de programme efficace et sans frictions et avec un budget très modeste par rapport aux projets européens», souligne-t-il en conclusion.

Comme mentionné dans le texte des mises au concours, les programmes nationaux de recherche doivent apporter une contribution scientifique fondée «à la résolution de problèmes actuels d'envergure nationale». Leur impact va néanmoins largement au-delà. Aux collaborations et au réseautage interdisciplinaire qu'ils permettent, s'ajoutent les effets qu'ils exercent sur l'encouragement de la relève, effets que de nombreux groupes de recherche souhaitent particulièrement mettre en lumière. Les formations interdisciplinaires destinées aux jeunes chercheuses et chercheurs – auxquelles des représentants de l'industrie ont participé et à l'occasion desquelles le transfert dans la pratique a également été évoqué – bénéficient à cet égard d'une haute considération. «L'environnement scientifique très spécifique qui est l'apanage de ces programmes est extrêmement stimulant pour les doctorants et les jeunes chercheurs», ajoute Hanspeter Nägeli de l'Université de Zurich, «et plus un tel PNR parvient à inciter des doctorant-e-s et des postdoctorant-e-s à s'engager dans une carrière scientifique, plus grande est sa durabilité». Beatrice Beck Schimmer de l'hôpital universitaire de Zurich souligne combien il est important de disposer d'une relève scientifique qualifiée dans le domaine particulièrement complexe que constituent les nanomatériaux synthétiques. Comme le précise cette dernière, «les applications médicales des nanomatériaux synthétiques ne pourront s'imposer que si nous procédons avec la plus grande prudence et étudions avec exactitude l'ensemble du cycle de vie de ces particules et tous les effets secondaires possibles. Pour cela, il faudra du temps et des ressources humaines significatives».

Bernd Nowack du LFEM de St-Gall ajoute un petit bémol à tout cela. Bien qu'il considère que les résultats du PNR 64 soient d'une qualité mondiale inégalée, la Suisse n'est à ses yeux pas parvenue à conquérir la tête du classement dans le domaine de la nanotechnologie. «Le Royaume-Uni et les Etats-Unis sont en avance sur nous et le PNR 64 est presque arrivé un peu trop tard», constate-t-il à regret.

UNE BONNE CHOSE

«Ces dernières années, nous avons énormément élargi nos connaissances sur les nanomatériaux», souligne Martin Frenz de l'Université de Berne pour résumer en quelques mots le PNR 64. «On nous a déroulés le tapis rouge», ajoute-t-il en faisant allusion aux rencontres annuelles, à la couverture médiatique ainsi qu'aux nombreuses possibilités de collaboration et d'échanges que le Fonds national suisse a rendues possibles dans le cadre du programme de recherche. «Ces opportunités ont permis à maintes reprises que les approches et les résultats d'un groupe ouvrent à un autre des perspectives de solution auxquelles il ne serait peut-être pas parvenu tout seul.»

L'une des caractéristiques les plus positives des programmes nationaux de recherche est qu'ils mobilisent des énergies et génèrent de nouveaux réseaux. «La nanocommunauté qui s'est constituée autour du PNR 64 perdurera après la fin du programme», affirme-t-il avec conviction. Le professeur Jing Wang, qui a travaillé en étroite collaboration avec le chercheur du LFEM Peter Wick dans le cadre de son étude sur les risques présentés par les nanotubes de carbone, ne tarit pas d'éloges quant aux impressionnantes perspectives qui se sont ouvertes à lui sur des interactions biologiques qui lui étaient jusqu'alors inconnues, et qui ont déjà débouché sur de nouveaux projets de recherche. «Fertilisation croisée», c'est ainsi que Michael Zimmermann de l'EPF de Zurich nomme cette synergie qui constitue sans nul doute «l'un des plus gros atouts des PNR». Ralf Kaegi de l'Eawag à Dübendorf met en avant un autre aspect. «Ce qui m'impressionne le plus, c'est combien le tout formé par un tel consortium de recherche est supérieur à la somme des projets individuels menés indé-

Réseautage et coopérations

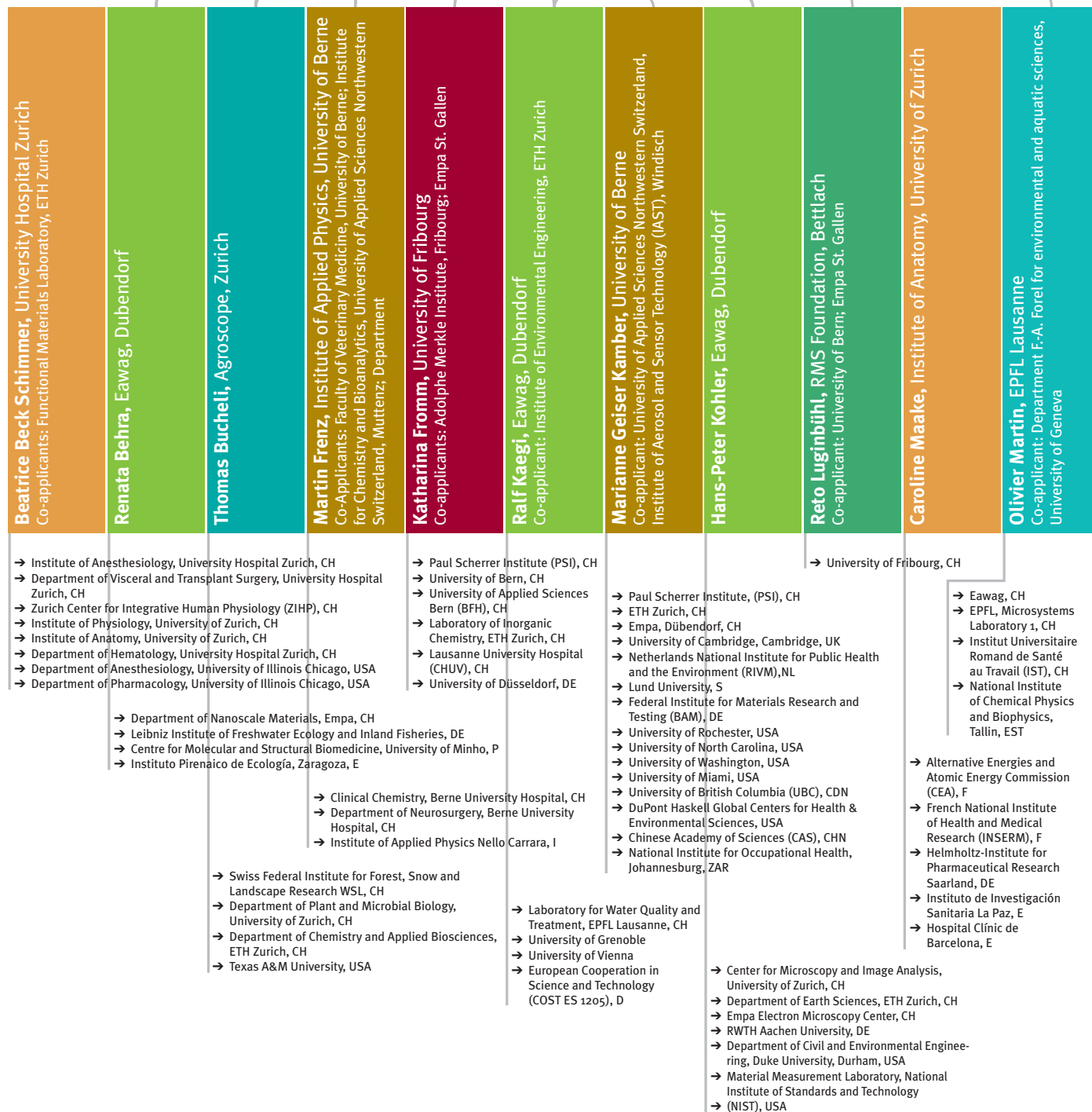
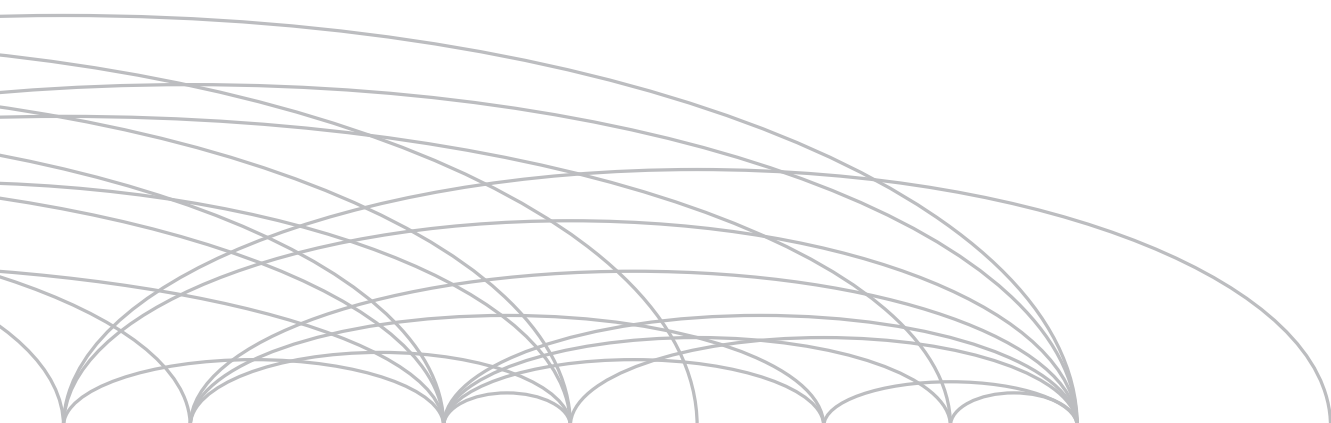


Illustration du réseautage, entre les 23 groupes du projet (en haut) et avec d'autres partenaires de coopération (en bas)



Hanspeter Naegeli , University of Zurich, Vetsuisse, Institute of Veterinary Pharmacology and Toxicology Co-applicant: Empa, St. Gallen	Bernd Nowack , Empa, St. Gallen Co-applicant: Institute for Chemical and Bioengineering, Safety and Environmental Technology Group, ETH Zurich, CH	Michael Riediker , University of Lausanne Co-applicant: Powder Technology Laboratory, EPFL Lausanne	Barbara Rothen-Rutishauser , Adolphe Merkle Institute, Fribourg Co-applicant: Berne University Hospital	Kristin Schirmer , Eawag, Dubendorf	Francesco Stellacci , EPFL Lausanne	Jing Wang , Empa Dubendorf and ETH Zurich	Christoph Weder , Adolphe Merkle Institut, Fribourg	Peter Wick , Empa, St. Gallen Projekt 1 (Plazenta): Co-applicants: Gynaecological clinic, Cantonal Hospital St. Gallen, CH and University Hospital Zurich, CH Projekt 2 (Holzschutz)	Vanessa Wood , ETH Zurich	Michael Zimmermann , Human Nutrition, ETH Zurich
→ Nestlé Research Center, Lausanne, CH → Cantonal Hospital St. Gallen, CH → Berne University Hospital, CH → Laboratoire d'Etude des Résidus et Contaminant dans les Aliments (LABERCA), F → Federal Institute for Risk Research, Berlin, DE → RIKILT-Institute of Food Safety, NL → Queen's University, Belfast, GB/IR → Food & Environmental Research Agency, York, GB/IR → Karolinska Institute, S → Walter & Eliza Hall Institute of Medical Research, AU	→ Informatics Department, University of Zurich, CH → ETSS, CH → European Centre for Research and Education in Environmental Geosciences (CEREGE), F → Department of Environmental Geosciences, University of Vienna, A → Chalmers University of Technology, Göteborg, S → School of Geography, Earth and Environmental Sciences, University of Birmingham, UK → University of South Australia, AU	→ University Centre of Legal Medicine (CURML), CH → Electron Microscopy Facility, University of Lausanne (UNIL), CH → EDEL-for-Life, PSE-B/EPFL, CH → Laboratory of Inorganic Chemistry, ETH Zurich, CH → Clinical Research Center, Lausanne University Hospital (CHUV), CH → RIKILT- Institute of Food Safety, NL → National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), USA	→ SUVA, CH → Lungenliga, CH → Telethon Kids Institute, Perth, AU → Institute of Lung Biology and Disease, Helmholtz Center, Munich, DE → Centre of Experimental Medicine, Ludwig-Maximilians-Uni, Munich, DE → University of Marburg, DE	→ Department of Nanoscale Materials, EMPA, CH → EPFL, CH → EMEZ, Electron microscopy ETH Zurich, CH → Federal Office for the Environment (FOEN), CH → Federal Office for Public Health, (FOPH), CH → Department of Biology, Cellular Toxicology Group, Universidad Autonoma de Madrid, E	→ Italian Institute of Technology (IIT), I → Massachusetts Institute of Technology (MIT), USA → University of Massachusetts, Amherst, USA → University of Michigan, Ann Arbor, USA	→ Functional Polymers, Empa, CH → Mechanical Systems Engineering, Empa, CH → University of Minnesota, USA	→ PSI, CH Paul Scherrer Institute (PSI), CH → Leclanché, CH → Center for Nanotechnology and Nanotoxicology, Harvard University, USA	Projekt 1 (Plazenta): → Institute of Pharmacology and Toxicology University of Zurich, CH → Laboratory of Toxicology, Institute of Food, Nutrition and Health ETH Zurich, CH → Safety and Environmental Technology Group HCI, ETH Zurich, CH → Department of Pharmaceutical Sciences, University of Basel, CH → Swiss Centre for Applied Human Toxicology University of Basel, CH → Institute of Biochemistry and Molecular Medicine, University of Bern, CH → Federal Office of Public Health (FOPH), CH → Austrian Institute of Technology Vienna, A → National Institute of Standard and Technology NIST, USA, → Department of Obstetrics and Gynecology University of Texas, USA Projekt 2 (Holzschutz): → Institute for Building Materials ETH Zurich, CH → Paul Scherrer Institute (PSI), CH → Laboratory of Wood Technology, Ghent University, B → Radiation Physics, Department of Physics and Astronomy, Ghent University, B → Department of Chemistry, University of Pisa, I → Department of Forest Botany, Albert Ludwigs University of Freiburg, DE	→ Laboratory of Physiology and Behaviour, ETH Zurich, CH → Particle Technology Laboratory, ETH Zurich, CH → Veterinary Pathology, University of Zurich, CH → Institute of Pharmacology and Toxicology, University Zurich, CH → Center for Nanotechnology and Nanotoxicology, Harvard University, USA → Diabetes & Nutritional Sciences Division, King's College London, GB	

23 groupes de recherche se sont consacrés intensivement durant plusieurs années aux opportunités et aux risques des nanomatériaux synthétiques. Quels résultats vous ont particulièrement impressionné ?

Je sais à peine par où commencer. Le cartilage artificiel, la possibilité de réparer des vaisseaux dans le cerveau ou la biorésistance inattendue des nanotubes de carbone font assurément partie des points forts. Mais mesurer la réaction des cellules aux nanoparticules, constater que l'épuration des eaux usées est généralement efficace ou déterminer si les cellules végétales et animales réagissent

TOUT EST BIEN QUI FINIT (PRESQUE) BIEN

Peter Gehr, professeur émérite d'anatomie et d'histologie à l'Université de Berne a accompagné le PNR 64 durant toute sa durée en tant que président du comité de direction. Le temps est venu pour lui de procéder à un bilan.

différemment aux ions d'argent me paraît tout aussi intéressant. Je trouve également remarquable de savoir désormais que certaines nanoparticules traversent la barrière placentaire ou permettent de détoxifier le sang ou encore que l'on peut influencer le système immunitaire et s'inspirer des virus pour introduire des médicaments dans les cellules. Je pourrais continuer cette liste encore longtemps, mais préfère dire en généralisant que toutes ces nouvelles connaissances vont aider la Suisse à poursuivre ses activités de développement et d'évaluation de nanomatériaux innovants afin qu'elle puisse demain occuper une position de tête dans le domaine des nanosciences au niveau international.

Quelles sont les lacunes qui doivent encore être comblées ?

Nous avons beaucoup appris, mais nous sommes loin de tout savoir. Nous avons recueilli des connaissances sur de nouvelles techniques, de nouveaux appareils et possibilités d'application, mais aussi sur la manière dont les nanoparticules interagissent avec les systèmes biologiques et sur ce que cela signifie. Nous manquons néanmoins toujours d'études à long terme, c'est-à-dire d'études faisant apparaître quelles sont les conséquences à long terme d'une exposition aux nanoparticules pour l'organisme et l'environnement. Nous en savons également très peu sur ce qui se passe après une exposition : est-ce que la réaction de défense d'un système biologique s'estompe – ce qui signifierait qu'il « se calme » – ou est-ce qu'elle perdure ? Nous avons également d'importantes lacunes de savoir en ce qui concerne la bioaccumulation résultant d'une exposition indirecte : les connaissances font défaut sur la manière dont les nanoparticules s'accumulent dans les organismes naturels et sont transmises le long de la chaîne alimentaire.

De nouveaux nanomatériaux sont censés offrir des possibilités phénoménales dans de nombreux secteurs techniques. Le PNR 64 peut-il confirmer ces attentes de l'économie et de la société ?

J'en suis convaincu. Prenons simplement pour exemples la possibilité d'utiliser les nanoparticules pour délivrer des médicaments de manière plus sûre et plus efficace ou celle de mesurer avec fiabilité le stress de cellules vivantes, ou de produire des batteries plus petites et plus performantes. Le fait que nous puissions aujourd'hui mieux comprendre les opportunités offertes par les nanoparticules et évaluer de manière plus compétente les risques qu'elles présentent va notablement contribuer à aplanir la voie pour un grand nombre d'innovations très prometteuses.

Le groupe de consultation qui s'est tenu en arrière-plan durant toute la durée du PNR 64 afin de pouvoir immédiatement informer l'opinion publique en cas de résultats alarmants n'a jamais dû intervenir. Cela signifie-t-il que l'emploi de nouveaux nanomatériaux est globalement inoffensif ?

De manière générale, aucun problème grave n'a été détecté dans l'immédiat, mais de possibles



Peter Gehr
Université de Berne

risques, qui doivent faire l'objet de vérifications et d'études complémentaires, ont été identifiés. Les poumons demeurent la principale voie par laquelle les nanoparticules pénètrent dans l'organisme. Mais qu'arrive-t-il exactement lorsque des nanoparticules sont inhalées, qu'elles traversent les tissus pulmonaires pour passer dans le sang et, de là, dans tous les organes, lorsqu'elles franchissent dans certaines circonstances la barrière sang-cerveau ou se transmettent à travers le placenta de la mère à l'enfant ? Il existe dans le corps humain toute une série d'autres barrières tissulaires importantes entre le sang et le tissu d'un organe spécifique qui pourraient également se révéler perméables. Il est indispensable que les recherches se poursuivent sur ce sujet. Que se passe-t-il par exemple lorsque les nanoparticules pénètrent dans le système digestif sous forme d'additifs alimentaires ? Peuvent-elles aussi s'introduire dans les tissus ? Et, si oui, avec quelles conséquences ?

Le fait que les nanoparticules pourraient être le nouvel amiante est régulièrement évoqué. Est-ce que l'on en sait plus sur ce point ?

Il est tout d'abord nécessaire de préciser que toutes les fibres d'amiante ne sont pas dangereuses. Seules les fibres rigides en forme

d'aiguille d'un diamètre nanométrique et d'une longueur micrométrique peuvent endommager les poumons et même causer des cancers. Les nanotubes de carbone qui sont semblables à ces fibres d'amiante par leur structure et leurs dimensions peuvent déclencher les mêmes réactions, comme les tests *ex vivo* et sur animaux l'ont prouvé. Il faut néanmoins souligner que ce danger potentiel ne prévaut que lors de la production et, le cas échéant, de l'élimination, lorsque des nanoparticules se dispersent dans l'air et peuvent, par suite, être inhalées. Utiliser un vélo équipé d'un cadre renforcé avec des nanotubes de carbone ne présente donc pas de risques pour la santé.

Le PNR 64 permet-il de tirer des leçons sur la production, l'utilisation et l'élimination des nanoparticules synthétiques ?

S'il existe une conclusion dotée d'une validité générale, alors peut-être celle-ci : le PNR 64 montre que chaque nouveau nanomatériau et chaque nouvelle application exigent par principe toujours une nouvelle analyse des risques.

Le PNR 64 était intitulé « Opportunités et risques des nanomatériaux ». Lesquels prédominent en fin de compte ?

Très clairement les opportunités. Les nanomatériaux synthétiques offrent un potentiel économique, industriel, médical et clinique sans précédent. Mais mettre des applications sur le marché n'est possible que si nous avançons sur un terrain sécurisé, c'est-à-dire si nous gardons toujours à l'esprit l'évaluation correcte des risques. Un des principaux acquis du PNR 64 est de nous avoir permis de faire un grand pas en avant sur ce sujet. Nous savons désormais quels sont les domaines dans lesquels nous devons approfondir nos connaissances et quels sont ceux qui offrent un potentiel de recherche complémentaire. Et nous pouvons affirmer que la grille de précaution conçue par l'Office fédéral de la santé publique afin que l'industrie et le commerce évaluent les risques que les produits contenant des nanomatériaux présentent pour la santé et l'environnement est suffisante et que des réglementations supplémentaires visant à limiter les applications ne s'imposent pas.

PNR 64: LES 23 PROJETS

Applications biomédicales

Cycle de vie in vivo de nano-aimants revêtus de carbone

Prof. Beatrice Beck Schimmer

Biodistribution et effets des nanoparticules provenant d'implants dégradables

Prof. Martin Frenz

Analyse par une technologie in vitro des risques liés à des nanoparticules inhalées

Prof. Marianne Geiser Kamber

Substituts osseux composites renforcés par nanofibres biomimétiques

Dr. Reto Luginbühl

Des produits nanopharmaceutiques contre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Prof. Caroline Maake (ERA-Net EuroNanoMed)

Détection de nanoparticules inhalées et de leurs effets biologiques

Dr. Michael Riediker

Des nanoparticules biomédicales comme modulateurs du système immunitaire

Prof. Barbara Rothen-Rutishauser

Nouveau type de nanoparticules pour une administration efficace et sûre de médicaments

Prof. Francesco Stellacci

Transport de nanoparticules à travers le placenta humain

Dr. Peter Wick

Environnement

Effets des nanoparticules d'argent au niveau du réseau alimentaire et de l'écosystème

Dr. Renata Behra

Effets de nanoparticules sur les microbes du sol et sur les cultures

Dr. Thomas Daniel Bucheli

Comportement des nanoparticules d'argent dans une station d'épuration des eaux usées

Dr. Ralf Kaegi

Biotransformation des nanomatériaux à base de carbone (BioCarb)

Dr. Hans-Peter Kohler

Mesure non-invasive des interactions entre nanoparticules et micro-organismes

Prof. Olivier Martin

Modélisation des nanomatériaux dans l'environnement

Prof. Bernd Nowack

Interaction des nanoparticules métalliques avec des organismes aquatiques

Prof. Kristin Schirmer

Denrées alimentaires

Nanomatériaux dans les aliments: test in vitro pour évaluer le risque

Prof. Hanspeter Nägeli

Système digestif – nanoparticules de fer dans les aliments

Prof. Michael Zimmermann

Energie

Nanomatériaux pour électrodes de batteries lithium-ion

Prof. Katharina M. Fromm

Sécurité des nanomatériaux dans des accumulateurs lithium-ion

Prof. Vanessa Wood

Matériaux de construction

Plateforme d'évaluation de la sécurité et des risques des nanocomposites renforcés par des nanotubes (CNT) pour l'environnement

Prof. Jing Wang

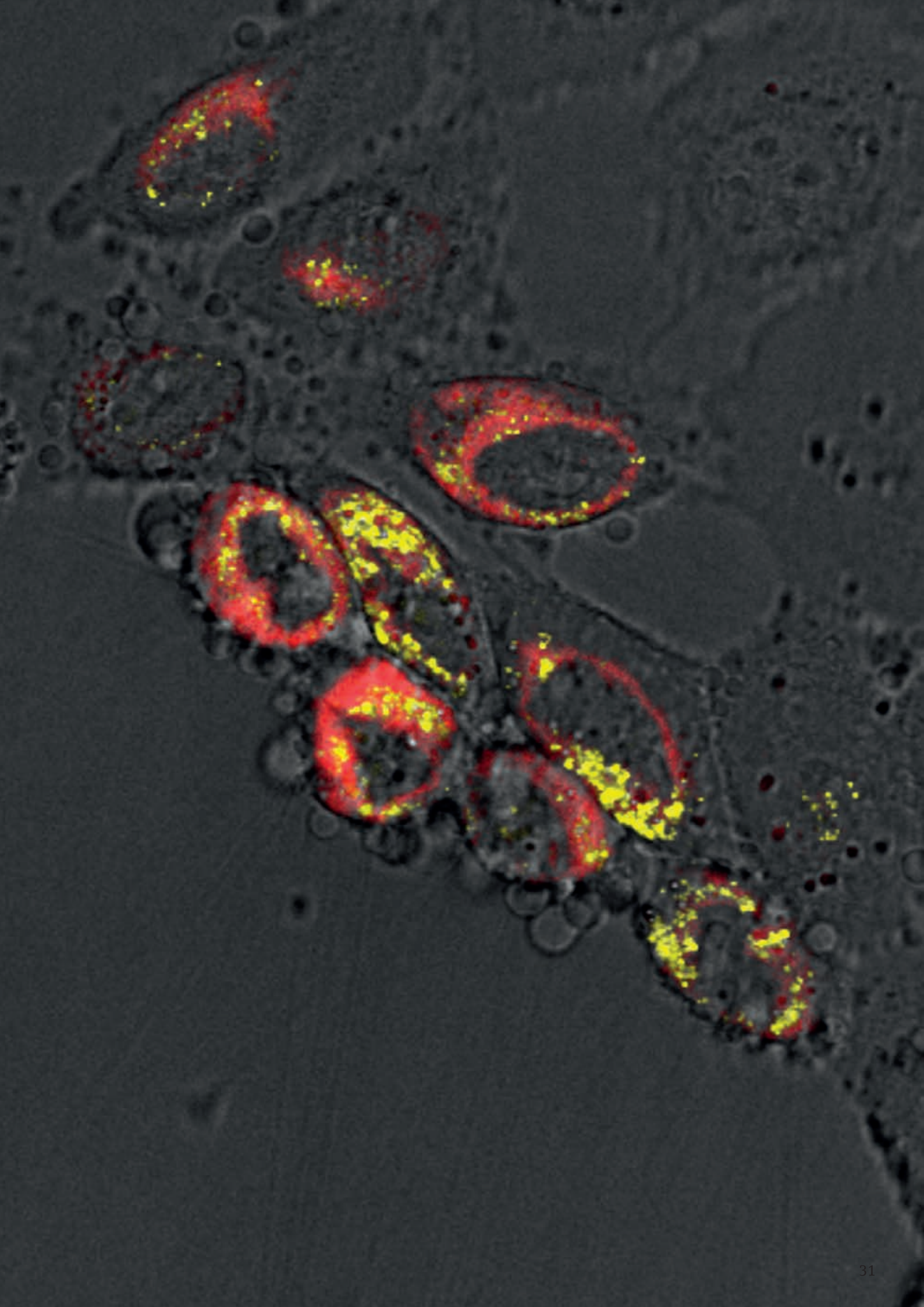
Les nanocomposites à base de cellulose comme nouveaux matériaux de construction

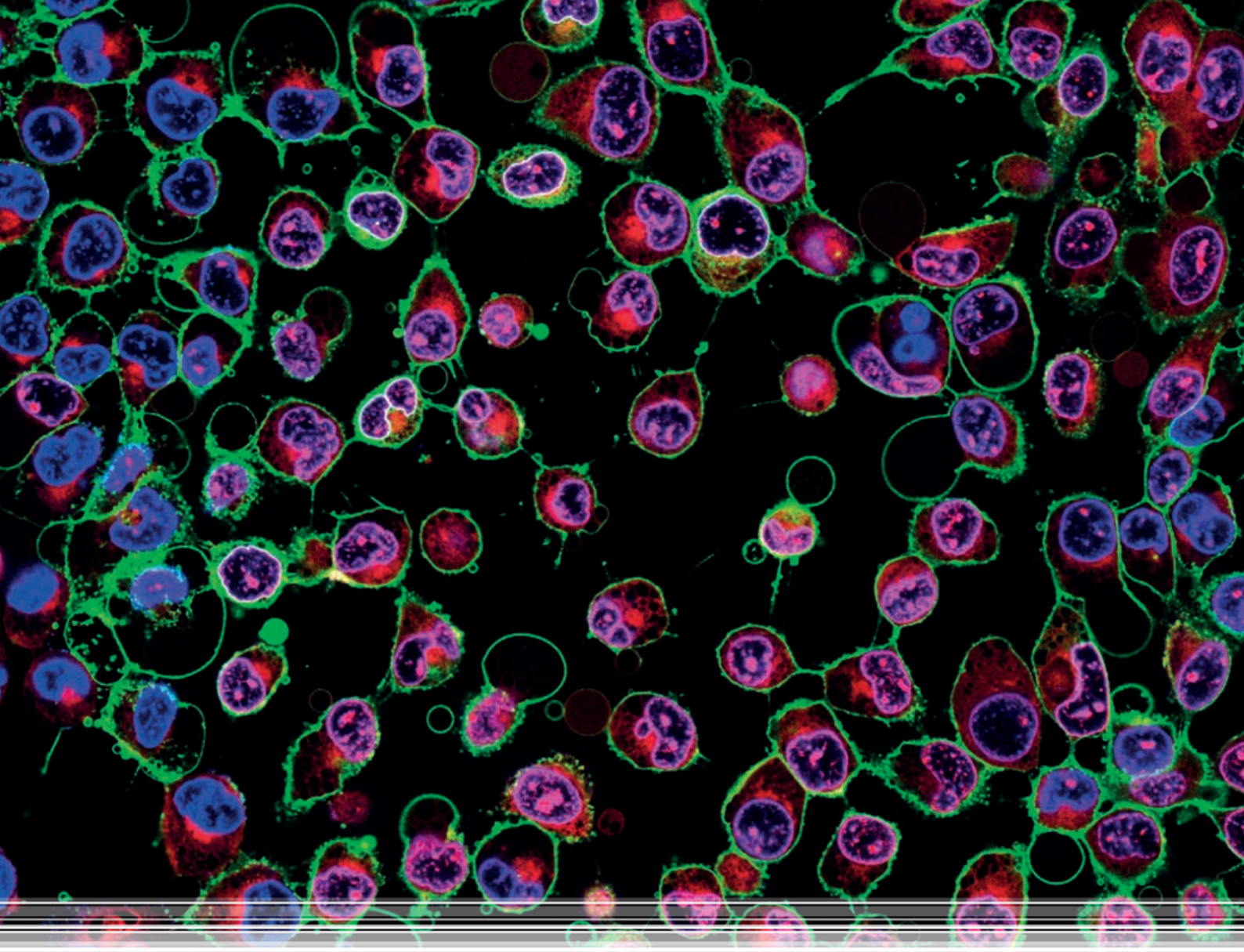
Prof. Christoph Weder

Protection du bois à partir de nanoparticules de cuivre

Dr. Peter Wick

Des cellules cancéreuses mourantes après traitement avec un nouveau type de nanomédicaments.





Opportunités et risques des nanomatériaux

Programme national de
recherche PNR 64

Le Conseil Fédéral a mandaté le Fonds National Suisse pour la réalisation du PNR 64 « Opportunités et risques des nanomatériaux ». Avec un budget global de 12 millions de francs 23 groupes de recherche de toute la Suisse ont examiné les opportunités et les risques présentés par les nanomatériaux synthétiques aux différents stades de leur cycle de vie.

Pour en savoir plus: www.pnr64.ch

Editeur

Programme national de recherche PNR 64 – Fonds national suisse de la recherche scientifique
Wildhainweg 3, Case postale 8232, 2 CH-3001 Berne, Tél. +41 (0)31 308 22 22; Fax +41 (0)31 308 22 65
www.snf.ch

Concept, textes et rédaction

Christine D'Anna-Huber, Burgdorf
cdh Texte & Kommunikation

Graphisme et mise en pages

Hannes Saxer, Berne

Photos

Hannes Saxer, Berne
Caroline Maake, Zurich

Mars 2017