



Opportunités et risques des nanomatériaux
Programme national de recherche PNR 64

Nanomatériaux synthétiques : impact et aspects de sécurité

Livre blanc

Février 2017



FONDS NATIONAL SUISSE
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Table des matières

1. Introduction	1
2. Nanomatériaux et environnement	4
3. Nanomatériaux destinés à des applications médicales	11
4. Aspects sécuritaires et évaluation des risques	15
5. Résumé et recommandations	20

1. Introduction

Les progrès scientifiques démontrent que les matériaux nanostructurés sont présents presque partout dans l'environnement et que les processus nanométriques naturels qui se déroulent à l'échelle cellulaire sont indispensables à la vie. La nanotechnologie constitue une technologie clé qui permet d'analyser, de concevoir et de développer de nouveaux nanomatériaux synthétiques inspirés du vivant, sachant que chacun d'entre eux relève d'une méthode de fabrication spécifique et présente des caractéristiques et un cycle de vie qui lui sont propres. Tel était l'objet des 23 projets du Programme national de recherche « Opportunités et risques des nanomatériaux » (PNR 64).

Les nanomatériaux connaissent une expansion rapide dans le domaine médical et trouvent de nombreuses applications dans le secteur des produits de consommation et de l'industrie, par exemple pour le stockage de l'énergie. Les nanomatériaux intelligents/fonctionnels conçus dans le cadre du PNR 62 « Matériaux intelligents » font partie des développements récents marquants¹. La nanomédecine, qui vise à exploiter les matériaux et les méthodes de la nanotechnologie au bénéfice de la santé humaine, constitue une application importante de la nanoscience. Les diagnostics *in vitro* sont déjà largement utilisés, les essais cliniques réalisées avec des thérapies nanostructurées progressent rapidement et les nanotechnologies permettent de tendre vers une médecine personnalisée. Les entreprises pharmaceutiques et de technologie médicale considèrent par conséquent les nanotechnologies et les nanomatériaux comme constituant des enjeux de développement stratégiques qu'elles se doivent de poursuivre afin de demeurer globalement compétitives.

Evaluer les risques et déterminer des conditions d'utilisation sûre sont des étapes fondamentales inhérentes à toute innovation. Il est en effet essentiel de comprendre les opportunités et les risques potentiels afin d'informer les consommateurs, d'orienter de futures recherches, de soutenir le processus décisionnel des autorités en matière de financement et de régulation, afin d'encourager l'innovation et la compétitivité de l'industrie et de protéger l'environnement. En 2009, le Conseil fédéral a ainsi chargé le Fonds national suisse de la recherche scientifique de mettre en œuvre un Programme national de recherche sur cinq ans en vue d'évaluer les opportunités et les risques des nanomatériaux synthétiques : le PNR 64. Le programme disposait au total d'une enveloppe financière de douze millions de francs.

Nanomatériaux et nanoparticules

L'Organisation internationale de normalisation (ISO) a défini un « nanomatériau » comme un « matériau ayant une dimension externe à l'échelle nanométrique ou ayant une structure interne ou une structure de surface à l'échelle nanométrique » (ISO, 2010). Selon la définition de l'EU > 50% des particules doivent être dans l'ordre de grandeur des nanomètres. Une « nanoparticule » comme un « nano-objet dont les trois dimensions externes se situent à l'échelle nanométrique », l'échelle nanométrique étant définie comme l'échelle de longueur s'étendant approximativement de 1 nm à 100 nm (ISO, 2008).

Le PNR 64 avait pour but de recueillir des informations scientifiques qui permettent une compréhension approfondie des bénéfices et des effets indésirables potentiels des nanomatériaux. L'évaluation des risques incluait l'élucidation des mécanismes potentiellement dangereux, les probabilités d'exposition dues à la dissémination de tels matériaux, à leur persistance potentielle dans l'environnement et à leurs effets biologiques. Dans le cadre du PNR 64, des promesses

Evaluation des risques

Les risques présentés par un matériau sont fonction de la toxicité inhérente à celui-ci, de la dose d'exposition, de la probabilité d'émission et de la stabilité du matériau après son émission.

de solutions novatrices basées sur les nanomatériaux ont été analysées en tenant compte de leurs risques potentiels. L'utilisation de nanoparticules dans les matériaux destinés à des implants médicaux a ainsi conduit à une étude approfondie de leur biodégradabilité, qui a été réalisée par Martin Frenz de l'Université de Berne. L'utilisation des nanomatériaux en tant que modulateurs du système immunitaire (Barbara Rothen-Rutishauser, Institut Adolphe Merkle à Fribourg), le recours aux nanoparticules pour purifier le sang (Beatrice Beck Schimmer, Institut d'anesthésiologie, Hôpital universitaire de Zurich) ou l'administration ciblée de médicaments (Francesco Stellacci, EPF de Lausanne) ont également été analysés en détail en termes d'opportunités et de risques. Plusieurs projets se sont concentrés sur le développement de méthodes d'évaluation des risques.

Plusieurs projets se sont concentrés sur le développement de méthodes d'évaluation des risques.

Le PNR 64 « Opportunités et risques des nanomatériaux » constitue par conséquent un effort opportun pour approfondir la compréhension de ces questions d'importance vitale. Il a permis la mise à disposition d'une large palette d'informations complémentaires dans les domaines de la santé, de l'environnement, de l'énergie, de l'alimentation et des matériaux de construction. Il s'est inscrit dans le prolongement d'initiatives nationales et internationales toujours en cours ou déjà achevées, et centrées sur les innovations en nanosciences – comme le PRN Nanosciences du FNS² en Suisse et l'initiative Nanoscience aux Etats-Unis – ou sur la nanosécurité comme les grands programmes européens récents que sont NanoSafety Cluster³, NanoReg⁴, NanoImpactNet⁵ ou le Groupe de travail sur les nanomatériaux synthétiques (GTNS)⁶. Etabli en 2006, le GTNS a été mis sur pied à l'initiative de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), dont l'un des accords essentiels porte sur l'acceptation mutuelle des données pour l'évaluation des produits chimiques⁷.

La Suisse occupe par conséquent une position de tête dans les nanosciences et le PNR 64 a particulièrement contribué à renforcer et à développer celle-ci en ce qui concerne l'évaluation des risques et les problématiques de régulation. La Suisse doit conforter son rôle prépondérant en définissant des politiques et des réglementations responsables et rationnelles dans le domaine de l'évaluation des risques. En 2008, le Conseil fédéral a approuvé le plan d'action «Nanomaté-

2 <http://www.snf.ch/en/researchinFocus/nccr/nccr-nanoscale-science/Pages/default.aspx>

3 horizon2020; <http://horizon2020projects.com/industrial-leadership/nanosafety-cluster-releases-2016-compendium/> (en anglais)

4 www.nanoreg.eu

5 <https://empa.ch/web/s506/nanoimpact>

6 Rasmussen K, Gonzalez M, Kearns P, Sintes JR, Rossi F, Sayre P. Reg. Toxicol. Pharmacol. 2016; 74, 147 - 160

7 OECD. *Decision of the Council concerning the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals*. 12 May 1981-C(81)30/FINAL

Caractéristiques des nanomatériaux

Chaque type de nanoparticule est caractérisé par des propriétés chimiques et physiques uniques qui diffèrent de celles de leurs homologues à l'échelle macrométrique. Les nanomatériaux peuvent être classés en cinq groupes :

- **Matériaux à base de carbone** : ils peuvent prendre la forme de sphères creuses et d'ellipsoïdes (fullerènes), de tubes ou de feuillets (p. ex. graphène). Les nanomatériaux à base de carbone sont utilisés dans de nombreuses applications différentes, par exemple dans le secteur de l'électronique, dans les films et les revêtements, ou bien ils sont incorporés à divers matériaux afin d'améliorer certaines propriétés.
- **Matériaux à base de métaux** : ils incluent des métaux comme l'or, l'argent et le platine ainsi que des oxydes métalliques, tels le dioxyde de titane et l'oxyde de cuivre. Les nanocristaux font aussi partie de ce groupe. Ils sont caractérisés par leurs propriétés électriques, magnétiques et optiques uniques. Tous les matériaux de ce groupe peuvent être recouverts de différents matériaux, par exemple de molécules organiques.
- **Dendrimères** : ces nanopolymères sont constitués d'unités en forme de branches. Leurs cavités intérieures peuvent entre autres être utilisées pour administrer des médicaments.
- **Nanoparticules molles autoassemblées** : elles se forment par autoassemblage de molécules individuelles (unimères) en raison de propriétés physico-chimiques spécifiques.
- **Composites** : sont appelés ainsi les matériaux qui combinent des nanoparticules avec d'autres nanoparticules ou d'autres matériaux. L'incorporation de nanomatériaux dans les composites renforce par exemple leurs propriétés mécaniques, thermiques et de barrières.

Source : <http://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=1872> (en anglais)

Abréviations

AgNP :	Nanoparticules d'argent
NTC :	Nanotubes de carbone
NBC :	Nanomatériaux à base de carbone
NMS :	Nanomatériaux synthétiques
NPS :	Nanoparticules synthétiques
OCDE :	Organisation de coopération et de développement économiques
GTNS :	Groupe de travail sur les nanomatériaux synthétiques

rioux synthétiques » qui charge les offices fédéraux de créer les conditions-cadres nécessaires à une utilisation sûre des nanomatériaux synthétiques en tant qu'éléments à part entière du développement technologique. A la suite de ce plan d'action, l'Office fédéral de la santé publique et l'Office fédéral de l'environnement ont élaboré une grille de précaution afin d'aider les entreprises à exercer la vigilance et le contrôle autonome auxquels elles sont tenues vis-à-vis de leur personnel, des consommateurs et de l'environnement. Cette grille permet d'identifier les risques que sont susceptibles de poser les nanomatériaux et de transmettre d'importantes informations de sécurité le long de la chaîne de production et de livraison⁸. Plusieurs experts participant au PNR 64 ont été associés à la conception de ce plan d'action.

Ce livre blanc constitue l'une des synthèses du PNR 64. Il vise à résumer les opportunités offertes par les nanomatériaux et les conditions dans lesquelles ils peuvent être utilisés sans risques pour la santé humaine et l'environnement. Il s'appuie sur les projets de recherche individuels menés dans le cadre du programme et présente ses conclusions d'un point de vue intégratif, en prenant également en compte certaines des avancées les plus récentes réalisées sur le plan international. Il vise à replacer les résultats de la recherche dans le contexte plus large du progrès social, des politiques de santé publique et de la pertinence environnementale dans un langage plus accessible que celui très pointu des nombreux articles scientifiques générés par ce PNR. Il pourra servir de source d'informations lorsqu'il s'agira de définir des politiques relatives au financement de la recherche et des réglementations environnementales et fournit des informations de fond pour le développement de stratégies industrielles.

Bien qu'une description détaillée de chaque projet du PNR 64 ne fasse pas en soi l'objet de ce livre blanc, certaines études à caractère exemplaire y seront évoquées afin d'être replacées dans un contexte plus général.

2. Nanomatériaux et environnement

Le potentiel des nanomatériaux réside dans leurs propriétés chimiques et physiques novatrices et uniques qui diffèrent de celles de leurs homologues à l'échelle macrométrique et qui sont dues, au moins en partie, à la grande surface qu'ils offrent par rapport à leur volume. De nouvelles fonctionnalités intéressantes sont par ailleurs générées par les effets de la mécanique quantique. Une dureté et une résistance améliorées, une conductivité électrique accrue, une efficacité catalytique différente et de nouvelles propriétés thermiques sont autant de caractéristiques typiques qui rendent les nanomatériaux synthétiques (NMS) avantageux lorsqu'ils sont utilisés dans les batteries, les ordinateurs, les cosmétiques, les équipements sportifs, les matériaux de construction, les revêtements ou les dispositifs médicaux. Nombre de ces applications peuvent se révéler bénéfiques pour l'environnement lorsqu'elles permettent de recourir à

⁸ Grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques, version 3.0, Office fédéral de la santé publique (OFSP), division Produits chimiques, 2013

de nouveaux matériaux de construction plus écologiques ou d'améliorer le stockage de l'énergie. Néanmoins, les diverses utilisations potentielles des NMS, leur diversité et leurs propriétés uniques doivent être évaluées à la lumière des risques potentiels associés à leur production et à leur utilisation. Plus l'on développe de produits contenant des NMS, plus la probabilité qu'ils se dispersent dans l'environnement – durant leur production, leur utilisation ou leur élimination (involontaire) – augmente. Une fois ces nanomatériaux libérés, leur flux, leur devenir, leur biodisponibilité et leur biodégradabilité doivent être étudiés afin d'évaluer correctement les risques qu'ils présentent. Toutes ces questions ont été abordées par le PNR 64 dans le cadre des projets en lien avec l'environnement, du point de vue de la protection ou afin d'améliorer les connaissances relatives au cycle de vie des nanomatériaux, de la production à l'élimination.

Développement de nanomatériaux bénéfiques pour l'environnement

Divers projets ont exploré les opportunités offertes par les nanomatériaux potentiellement capables d'améliorer la protection de l'environnement. Le groupe de Christoph Weder, de l'Institut Adolphe Merkle, a ainsi étudié des nanocomposites poreux à base de cellulose qui pourraient constituer une alternative écologique aux matériaux d'isolation conventionnels. En recourant à de nouveaux protocoles de préparation et en testant différents liants, les scientifiques ont réussi à créer des aérogels dotés de propriétés améliorées et très prometteuses qui pourraient conduire à des applications novatrices ou plus performantes^{9, 10}. Le stockage de l'électricité constitue un autre champ d'investigation dans lequel les nanomatériaux pourraient offrir des avantages non négligeables. Les batteries lithium-ion offrent d'importantes possibilités pour le stockage en réseau des énergies renouvelables, la mobilité électrique et les appareils portatifs. Dans le cadre du PNR 64, le groupe de Katharina Fromm, de l'Université de Fribourg, a étudié différents nanocomposites afin d'améliorer les propriétés des matériaux actuellement utilisés et a développé de nouveaux matériaux permettant d'accroître la capacité des batteries¹¹. Le groupe de Vanessa Wood, de l'EPF de Zurich, a par ailleurs mis au point une technique prometteuse qui permet d'augmenter la densité énergétique des batteries lithium-ion au moyen de microsphères de nanoparticules¹².

Scénarios d'émission des nanomatériaux dans l'environnement

Production

Durant la fabrication et la transformation des nanomatériaux, plusieurs sources peuvent potentiellement induire une exposition environnementale et professionnelle. L'inhalation directe de matériaux dispersés dans l'air constitue la voie la plus probable. A l'Université de Lausanne, le groupe de Michael Riediker a réalisé des études d'inhalation portant sur les nanoparticules involontairement libérées dans les vapeurs de soudure. Ses résultats révèlent qu'une telle exposition entraîne une augmentation des biomarqueurs de stress oxydatif dans le sang et l'urine¹³.

9 Mueller S, Sapkota J, Weder C, Foster, EJ. *J. Appl. Polym. Sci.* 2015, Volume 132 (13)

10 Mueller S, Weder C, Foster EJ, *Green Materials* 2014, 2, 169-182

11 Kwon NH, Brog JP, Fromm KM. *Chimia (Aarau)*. 2015;69(12):734-6

12 Nowack LV, Bunjaku T, Wood V, *Adv Sci (Weinh)*, 2015, 2(6)

13 Graczyk H, Lewinski N, Riediker M, *Ann Occup Hyg*. 2016 Mar; 60(2):205-19

Dans l'aérochambre de mesure *in vitro* de la nanotoxicité (NACIVT), une méthode qui a été améliorée dans le cadre du PNR 64 grâce au projet de Marianne Geiser à l'Université de Berne, des cultures de cellules qui reproduisent la surface interne des poumons peuvent être exposées à un large éventail de nanoparticules synthétiques par le biais d'un courant d'air continu afin d'évaluer les effets délétères exercés par celles-ci sur les cellules pulmonaires¹⁴.

Emissions durant ou après l'utilisation

De nombreux produits de consommation contenant des nanomatériaux sont déjà sur le marché et leur nombre est en constante progression, tout comme la probabilité augmente qu'ils soient involontairement dispersés dans l'environnement. Les nanoparticules d'argent (AgNP) sont utilisées dans les produits commerciaux pour leurs propriétés antimicrobiennes¹⁵ et il semble inévitable que des AgNP soient libérées dans l'environnement durant le cycle de vie de ces produits (voir schéma ci-dessous). L'argent dissout étant hautement toxique pour certains organismes, la dispersion des AgNP constitue un important domaine de recherche et plusieurs projets du PNR 64 étaient consacrés à leur devenir et à leur possible toxicité (voir le devenir des nanomatériaux et le chapitre sur les aspects de sécurité).

Les nanotubes de carbone (NTC) sont souvent utilisés dans les matériaux composites en raison de leur forte résistance et de leur grande stabilité. Les NTC font actuellement l'objet de débats quant à savoir si leurs formes fibreuses pourraient présenter les mêmes risques pour la santé que l'inhalation de fibres d'amiante. La pathogénicité des fibres dépend grandement de leur longueur, de leur diamètre et de leur biopersistance. Les NTC présentant différentes combinaisons de tailles, de types, de degrés de pureté et étant issus de sources diverses, une étude comparative des données déjà obtenues sur leur toxicité demeure difficile à réaliser. De plus amples recherches seront nécessaires afin de déterminer si les NTC peuvent provoquer à long terme des fibroses et des cancers et s'il est possible de les rendre sûrs par leur conception même. A l'EPF de Zurich, le projet de Jing Wang visait à développer une plateforme technologique afin d'évaluer la toxicité des NTC en fonction de leur dispersion, selon qu'elle résulte d'une abrasion, d'aléas climatiques, de températures élevées. Les quantités de NTC libérés par abrasion, du fait des aléas climatiques ou d'une exposition à des températures élevées se sont révélées faibles. A l'inverse, des fibres inhalables ont été dispersées lorsque des câbles de polymère renforcés par des fibres de carbone présentaient des défaillances^{16, 17, 18, 19, 20}. La toxicité de ces particules a été évaluée dans différents systèmes de cultures cellulaires et les résultats n'ont fait apparaître aucun effet aigu négatif aigu à des doses réalistes de NTC (voir aussi le chapitre sur les aspects de sécurité). Ce projet a établi pour la première fois un lien direct entre la cytotoxicité des NTC incorporés à des nanocomposites et leur dispersion dans l'environnement^{21, 22}. Bien que les ef-

14 Jeannet, N, Fierz, M, Geiser, M, *Nanotoxicology*, 2015 Feb; 9(1):34-42

15 Hansen SF, Heggelund LR, Baun A, 2016, *Environmental Science: Nano*, vol 3, no. 1, pp. 169-180

16 Schlagenhauf L, Kuo YY, Wang J, *J Occup Environ Hyg*. 2015;12(8):D178-83

17 Schlagenhauf L, Nüesch F, Wang J, 2014, *Fibers* 2, 108-127

18 Schlagenhauf L, Chu BTT, Wang J, 2012 *Environ. Sci. Technol*, 46, 7366 – 7372

19 Schlagenhauf L, Kuo YY, Wang J, 2015, *Journal of Nanoparticle Research*, 17:44

20 Wang J, Schlagenhauf L, Setyan A, *J Nanobiotechnology*, 2017 Feb 20;15(1)

21 Schlagenhauf L, Kianfar B, Wang J, *NanoScale*, 2015, 7 18524-36

22 Schlagenhauf L, Buerki-Thurnherr T, Wang J, *EST*, 2015, 49, 10616-23

fets à long terme nécessitent toujours d'être étudiés, ces résultats suggèrent qu'il est tout à fait possible de développer des produits de consommation sûrs à base de NTC et fournissent des connaissances importantes pour leur conception²³.

La plateforme créée dans le cadre du projet susmentionné a également été utilisée au LFEM de Saint-Gall pour le projet de Peter Wick. Son équipe et lui ont étudié les effets de dispersion résultant de l'abrasion de pin sylvestre préalablement traité avec des produits de protection du bois à base de nanoparticules de cuivre. Des formules à base de nanoparticules de cuivre ont en effet été introduites en 2006 aux Etats-Unis car la logique suggérait que les nanoparticules pénétreraient plus efficacement dans le bois et offriraient une protection prolongée contre les moisissures grâce à un effet réservoir. Ce projet a permis de démontrer que les effets bénéfiques espérés s'avéraient injustifiés en ce qui concerne les essences européennes communes, dans la mesure où les formules à base de nanoparticules de cuivre ne pénètrent pas plus efficacement dans le bois que les produits conventionnels. Les résultats obtenus démontrent par ailleurs que de la poussière chargée de cuivre est dispersée, que le traitement soit effectué avec un produit conventionnel ou à base de nanoparticules²⁴. Comme précédemment établi, ce phénomène peut présenter un risque pour la santé^{25, 26}. Il est par ailleurs apparu qu'au fil du temps, des quantités substantielles de cuivre étaient disséminées par les spores de moisissures. Les mécanismes de dispersion du cuivre dus à la poussière de bois ou aux spores ne sont pas spécifiques aux formules à base de nanoparticules de cuivre et s'appliquent plutôt de manière générale à tous les produits contenant du cuivre. Les résultats de ce projet indiquent que si les nanoparticules de cuivre peuvent être appliquées avec succès en Amérique du Nord où le bois peut facilement être traité, cette protection ne se révèle pas supérieure aux produits conventionnels en Europe²⁷. Cette conclusion exercera un impact important sur les organes de régulation européens lorsqu'il s'agira d'approuver ou de rejeter les nanoparticules de cuivre en tant que traitement de protection du bois.

A l'aide de l'outil de modélisation nouvellement développé par le groupe de recherche de Bernd Nowack au LFEM de Saint-Gall, il est devenu possible de procéder à une évaluation fiable des émissions et des concentrations environnementales de divers nanomatériaux²⁸. En tenant compte de la production, de l'utilisation et de l'élimination de nanomatériaux importants – comme le nanoargent, le nanodioxyde de titane, le nano-oxyde de cuivre, les nanotubes de carbone, les fullerènes et les nanoparticules d'or – et de leur comportement dans les systèmes techniques, un modèle probabiliste dynamique a été établi afin d'estimer les flux de masse environnementaux passés, présents et futurs de ces NMS pour la Suisse et l'UE²⁹. Les concentrations estimées de ces nanomatériaux dans les effluents, les eaux de surface, les sédiments et les sols fertilisés avec des boues d'épuration se sont révélées inférieures de plusieurs ordres de grandeur à celles

23 Schlagenhauf L, Kianfar B, Wang J. *Nanoscale*. 2015 Nov 28;7(44)

24 Civardi C, Van den Bulcke J, Schwarze FW. *PLoS One*. 2016;11 (9)

25 Civardi C, Schlagenhauf L, Schwarze FW. *Journal of Nanobiotechnology*. 2016 14:77

26 Civardi C, Schwarze FW, Wick P. *Env Poll*. 2015. May; 200:126–13

27 Habicht J. 26. Holzschutz-Tagung. Neue Normen, neue Erkenntnisse; 2010 Apr 22-23; Göttingen, DE. Münster: Self published; 2010. p. 161-188 German, alleman

28 Sun TY, Gottschalk F, Nowack B. *Environ Pollut*. 2014, Feb;185:69-76

29 Bornhöft NA, Sun TY, Nowack B. *Environmental Modeling and Software*. 2016; 76: 69-80

des matériaux conventionnels³⁰. Combiné à une modélisation du devenir environnemental des NMS (voir la section correspondante) et aux données relatives aux risques tirées de la littérature écotoxicologique, ce modèle des flux de masse permet une évaluation probabiliste des risques environnementaux présentés par les nanomatériaux susmentionnés³¹.

Détection et caractérisation des nanomatériaux dans l'environnement

La diversité des matériaux disponibles et en cours de développement, conjuguée au fait que chaque nanomatériau possède des propriétés uniques, rend leur détection, l'évaluation de leur devenir dans l'environnement et l'estimation des risques potentiels qu'ils présentent très difficiles. Avant le lancement du PNR 64, il n'était pas possible de détecter et de mesurer des concentrations traces de nanomatériaux dans les systèmes naturels comme l'eau, les sédiments ou les sols. Des progrès substantiels ont été accomplis au cours des dernières années et plusieurs projets du PNR 64 ont contribué à ces avancées. Différentes nouvelles méthodes et techniques ont ainsi été développées et mises en pratique par le groupe de Hans-Peter Kohler, de l'IFAEPE à Dubendorf, afin de quantifier et de détecter les nanomatériaux à base de carbone (NBC) et d'identifier de possibles produits de leur biotransformation. Le même groupe a contribué à la réalisation d'une étude critique des méthodes et des techniques utilisées dans la recherche sur les nanotubes de carbone (NTC)^{32, 33}. Aux LFEM à Dubendorf, le groupe de Jing Wang a mis en œuvre de nouvelles méthodes afin de quantifier les NTC libérés par les processus d'abrasion. Le projet de Thomas Bucheli, à l'Agroscope de Zurich, a permis d'élaborer des outils et des méthodes afin d'observer les nanomatériaux présents dans l'eau et les sols. Enfin, le groupe de Ralf Kaegi, de l'IFAEPE à Dubendorf, est parvenu à une compréhension approfondie de la cinétique de sulfuration et des mécanismes de réaction des nanoparticules d'argent dans les systèmes d'épuration^{34, 35, 36}.

Devenir environnemental des nanomatériaux

Prévisions basées sur la modélisation informatique

Une fois libérés dans l'environnement, les flux de NMS, leur potentiel de transformation et leurs possibles interactions avec d'autres substances déterminent les risques potentiels qu'ils présentent pour l'environnement et régulent leur accumulation au sein de l'écosystème. Afin de modéliser ces processus, le groupe de Bernd Nowack au LFEM de Saint-Gall a établi un modèle de leur devenir environnemental en collaboration avec l'EPF de Zurich. Des concepts de modèles appliqués aux polluants organiques ont été modifiés afin de tenir compte des propriétés spécifiques des NMS et de leur comportement : agrégation, sédimentation, dissolution et autres

30 Sun TY, Bornhöft NA, Nowack B, *Environ Sci Technol*, 2016, 3;50(9):4701-1

31 Coll C, Notter D, Nowack B, *Nanotoxicology*, 2016;10(4):436-44

32 Petersen EJ, Flores-Cervantes DX, Winchester MR, *Environ Sci Technol*. 2016; 3;50(9):4587-605

33 Flores-Cervantes DX, Maes HM, Kohler HPE, *Environ Sci Technol*, 2014; 48: 4826-4834

34 Mortimer M, Gogos A, Slaveykova VI, *Environ. Sci. Technol.*, 2014, 48, 8760-8767

35 Gogos A, Kaegi R, Bucheli TD, *Environ. Sci. Nano*, 2014. 1, 584-594

36 Gogos A, Moll J, Bucheli TD, *J. Nanobiotechnol.*, 2016, 14:40

transformations de surface³⁷. Les résultats démontrent que les NMS se lient avec les particules en suspension naturellement présentes, ce qui détermine leur transport dans les eaux de surface³⁸. Les études réalisées confirment également que les NMS s'accumulent dans les sédiments. Il apparaît dès lors nécessaire de prendre en compte les spécificités régionales et locales des sols et des sédiments lors de l'évaluation de la variabilité spatiale et temporelle des concentrations de NMS et des risques potentiels qu'ils présentent pour l'environnement et la santé humaine. Le modèle de flux de masse décrit dans la précédente section a été combiné à ce modèle de devenir environnemental afin de prévoir l'évolution des NMS dans un réseau constitué par les plus importants cours d'eau suisses.

Processus dans les systèmes d'épuration

Le devenir des nanoparticules d'argent (AgNP) dans les systèmes d'épuration a été étudié par le groupe de recherche de Ralf Kaegi à l'IFAEPE de Dubendorf. L'utilisation de AgNP dans les produits commerciaux, comme les textiles et les cosmétiques, est en constante progression et leur dispersion dans l'eau est inévitable. En raison des effets antimicrobiens bien connus de l'argent, les AgNP sont susceptibles de perturber des processus biologiques importants qui sont vitaux pour le traitement des effluents (par exemple la nitrification lors du procédé de traitement par boues activées). De plus, elles pourraient être dispersées dans l'environnement par le biais des effluents de ces stations ou lorsque des boues digérées sont utilisées comme engrais. Des AgNP ont été introduites dans un système d'épuration et leurs modifications ont été analysées le long d'un canal d'épuration de 5 km de long. Sur la base des concentrations totales d'AgNP mesurées dans les échantillons prélevés le long de la ligne d'épuration à des intervalles de plus en plus longs, il a été démontré au moyen d'un microscope électronique à transmission que les AgNP étaient efficacement transportées le long du canal d'épuration sans que le biofilm n'accuse de pertes substantielles³⁹. Une spectroscopie synchrotron par absorption des rayons X a révélé que les AgNP se transformaient en sulfure d'argent lors du traitement des eaux usées, ce qui réduit notablement leur toxicité⁴⁰. Des expériences réalisées avec des AgNP mises à réagir avec des bisulfures en présence de différentes quantités d'acide humique suggèrent que la sulfuration des AgNP dans les effluents s'effectue avec des demi-vies très rapides de l'ordre de quelques minutes à quelques heures⁴¹. Par ailleurs, les AgNP s'accumulant dans les boues d'épuration, elles peuvent être très efficacement éliminées des eaux usées avec un taux d'extraction de 95%. En fonction des politiques locales, les boues d'épuration sont utilisées comme fertilisant agricole, ce qui représente une possible voie de dissémination des AgNP. Néanmoins, celle-ci n'est pas pertinente en Suisse dans la mesure où les boues d'épuration sont éliminées par combustion. Au final, les résultats indiquent que seule une petite quantité d'AgNP (moins de 5%) n'est pas filtrée par les stations d'épuration et parvient dans les eaux de surface. Des expériences réalisées avec des AgNP mises à réagir avec d'autres sulfures de métal (p. ex. CuS et ZnS) présents dans les eaux de surface urbaines ont résulté en une sulfuration des AgNP et une dissolution des sulfures de métal. Les périodes de demi-vie pour la sulfuration s'échelonnent

37 Praetorius A, Scheringer M, Hungerbühler K, *Environ Sci Technol.* 2012;19;46(12):6705-13

38 Praetorius A, Labille J, Bottero JY. *Environ Sci Technol.* 2014; 16;48(18)

39 Kaegi R, Voegelin A, Mueller E, *Water Research*, 2013, 47(12), 3866-3877

40 Kaegi R, Voegelin A, Siegrist H, *Environmental Science & Technology*, 2011, 45, 3902-3908

41 Thalman B, Voegelin A, Kaegi R, *Environ. Sci.*, 2016, Nano 3, 203-212

naient de quelques heures à plusieurs jours en fonction de la taille des AgNP ainsi que du type et de la concentration des sulfures de métal⁴². Afin de dégrader les micropolluants résiduels, les eaux usées peuvent être soumises à une ozonisation qui entraîne une oxydation des AgNP sulfurisées et une libération d'argent dissout dans les effluents (voir le chapitre sur les aspects sécuritaires)⁴³. Ces aspects pourraient devenir pertinents à des concentrations élevées d'AgNP et devraient être pris en considération lors de l'évaluation des traitements à l'ozone des eaux usées. Cette constatation vaut tout particulièrement en Suisse où il est prévu que plusieurs stations soient modernisées par l'adjonction d'un traitement à l'ozone. Des expériences menées sur différents types de particules (Ag, Au), de différentes tailles et avec différents revêtements démontrent que les stations d'épuration constituent une barrière très efficace contre différents types de nanomatériaux (à base de métaux).

Agriculture

Le dioxyde de titane et les NTC multiparois sont considérés comme des ingrédients actifs ou des additifs pour les pesticides et les engrais. Le projet de Thomas Bucheli, à l'Agroscope de Zurich, a analysé la mobilité de ces NMS dans le sol et l'eau, leur absorption par les microorganismes du sol et les effets qu'ils exercent sur les fonctions écologiques de ces derniers^{44, 45, 46}. Ces deux types de nanomatériaux affichent une mobilité limitée dans les sols en raison de leurs fortes interactions avec les particules qu'ils contiennent⁴⁷. Afin d'évaluer les opportunités offertes et les risques présentés par les nanomatériaux utilisés pour la protection et la fertilisation des plantes, un rapport détaillé sur l'état actuel de la recherche, les applications prévues et les priorités scientifiques a été rédigé dans le cadre de ce PNR. Ce rapport a bénéficié d'une reconnaissance élevée auprès des experts internationaux dans ce domaine et il a été évoqué lors de rencontres internationales, de séminaires et de conférences⁴⁸.

Biodégradation

La biodégradation des nanoparticules peut suivre les voies typiques de la biodégradation des molécules organiques. Néanmoins, elle peut également induire des modifications de la structure physique ou des caractéristiques de surface de ces matériaux qui dépendent dans les deux cas fortement de la nature physico-chimique des particules. Lorsque le PNR 64 a démarré, il était urgent d'établir l'existence de ces mécanismes de biotransformation possibles et de vérifier si d'éventuels défauts structurels des NBC pouvaient les transformer en sites de réaction. La compréhension de ces processus revêt une grande importance dans la mesure où la production de NBC progresse constamment, celle de nanotubes de carbone et de fullerènes étant à elle seule évaluée à plus de 300 tonnes par an à l'échelle mondiale. Les NBC sont connus pour leur très grande durabilité thermique, chimique et mécanique. En raison de ces caractéristiques, il est présumé que les NBC se montrent très persistants dans l'environnement et que leur biodé-

42 Thalmann B, Voegelin A, Kaegi R, *Environmental Science & Technology*, 2014, 48, 4885–4892

43 Thalmann B, Voegelin A, Kaegi R, *Environmental Science & Technology*, 2015 ; 49(18), 10911–10919

44 Moll J, Gogos A, Bucheli TD, van der Heijden MGA, *J. Nanobiotechnol.*, 2016, 14:36

45 Moll J, Okupnik A, Bucheli, TD, Widmer F, *PLoS ONE*, 2016, 11(5)

46 Moll J, Gogos A., Bucheli T.D., Widmer F., van der Heijden M.G.A.* *J. Nanobiotechnol.* 2016, 14:36

47 Gogos A, Moll J, Bucheli TD, *J. Nanobiotechnol.*, 2016, 14:40

48 Gogos A, Knauer K, Bucheli TD, *J. Agric. Food Chem*, 2012, 60, 9791–9792

gradation s'effectue à une vitesse très lente. Dans le cadre de son projet mené à l'IFAEPE de Dubendorf, Hans-Peter Kohler a donc procédé à une analyse systématique de différents matériaux à base de nanotubes de carbone et développé des méthodes visant à quantifier et évaluer l'ampleur de la transformation enzymatique des NTC. Lors de cette expérience *in vitro*, la dégradation provoquée par la peroxydase s'est avérée très lente⁴⁹. Par contraste, la littérature fait état d'une dégradation beaucoup plus rapide dans les systèmes biologiques abritant des macrophages et des leucocytes neutrophiles et éosinophiles^{50, 51, 52}. Néanmoins, les caractéristiques des NTC qui rendent ces matériaux plus ou moins résistants à la transformation biologique ont pu être identifiées et cette découverte aura des implications pour leur conception. Les résultats obtenus ont également fourni des informations sur les enzymes qui pourraient jouer un rôle clé dans les processus de dégradation et qui pourraient donc être utilisés pour un traitement à long terme des NTC présents dans l'eau ou les sols. La principale expérience de ce projet met en exergue combien il est important de procéder à une caractérisation systématique des NBC selon différents paramètres afin de pouvoir en tirer des conclusions fiables quant à leurs processus de transformation. Un rapport a par conséquent été rédigé sur les plus récentes techniques qui permettent une analyse qualitative et quantitative des nanomatériaux à base de carbone et de leurs applications⁵³.

3. Nanomatériaux destinés à des applications médicales

Le développement et l'étude de nanomatériaux à des fins médicales sont au cœur de la recherche et du développement en nanomédecine (le terme « nanomédecine » dénotant l'utilisation de méthodes, de matériaux et d'instruments propres à la nanoscience au bénéfice de la santé humaine). La conception de NPS est considérée comme l'une des applications les plus prometteuses des nanomatériaux, car leur caractère innovant ouvre la voie à de nouvelles manières de protéger la santé humaine et de prévenir les maladies en permettant un contrôle sanitaire et une détection précoce des pathologies. Les matériaux permettent par ailleurs de recourir à des thérapies qui résolvent les problèmes posés par les médicaments conventionnels⁵⁴, comme le démontrent avec succès les projets menés dans le cadre du PNR 64.

Différents projets du PNR 64 étaient consacrés à des types spécifiques de nanoparticules, dont des nano-aimants et des nanoparticules d'or et de polystyrène. Les nano-aimants sont actuellement utilisés en association avec une force magnétique afin de trier les cellules⁵⁵, par exemple

49 Flores-Cervantes DX, Maes HM, Kohler HPE, *Environ Sci Technol*, 2014; 48: 4826-4834

50 Andón FT, Kapralov AA, Yanamala N, Kagan VE. *Small* 9.16 (2013): 2721-2729

51 Kotchey GP, Zhao Y, Kagan VE, Star A. *Advanced drug delivery reviews* (2013), 65 (15), 1921-1932

52 Farrera C, Bhattacharya, Fadeel B. *Nanoscale* 2014, 6 (12), 6974-6983

53 Petersen EJ, Flores-Cervantes DX, Bucheli TD, Winchester MR, *Environ Sci Technol.*, 2016; 3;50(9):4587-605

54 Kagan CR, Fernandez LE, Weiss PS, *ACS-Nano*, 2016, 10 (10), 9093-9103

55 Plouffe BD, Murthy SK, Lewis LH, *Rep Prog Phys.*, 2015, 78(1)

pour rassembler les cellules souches en circulation afin qu'elles puissent ensuite servir à reconstituer les cellules sanguines, après une thérapie contre la leucémie. Ces nano-aimants sont également utilisés en imagerie médicale et autorisent la nouvelle modalité thérapeutique que constitue l'hyperthermie ciblée dans le traitement du cancer⁵⁶. En combinant leurs capacités diagnostiques et thérapeutiques, ils permettent l'apparition d'une nouvelle technologie baptisée théranostique, dans le cadre de laquelle la détection et le traitement d'une maladie comme le cancer s'effectuent simultanément⁵⁷. En raison de leurs caractéristiques optiques, les nanoparticules d'or sont largement utilisées dans le monde entier pour réaliser des tests de diagnostic cliniques rapides. Les nanocomposites multifonctionnels à base d'or ont le potentiel d'améliorer la théranostique du cancer et d'autres pathologies⁵⁸. Plusieurs autres types de nanoparticules, comme le nanopolystyrène, sont utilisés comme détecteurs biologiques dans les tests rapides, les vaccins^{59, 60} et pour l'administration ciblée de médicaments⁶¹.

Les résultats de la recherche peuvent contribuer à la compréhension du monde qui nous entoure, mais aussi à l'atteinte de buts sociétaux en matière de santé publique, d'applications médicales et de progrès industriel. Pour qu'un résultat scientifique produise un impact, le processus de « translation » industrielle revêt une importance majeure. En médecine, cette transition de la science à la pratique requiert souvent quatre à six ans en ce qui concerne les applications et les matériels de diagnostic, et de six à douze ans (voire plus) pour les applications relatives à de nouvelles molécules thérapeutiques. Les concepts actuels liés au développement de nouvelles thérapies sont hautement réglementés afin de garantir le respect de la sécurité et de l'éthique lorsque des participants humains sont impliqués. Bien que le PNR n'ait pas été conçu pour développer des produits, mais afin d'élucider les fondements scientifiques permettant une utilisation des NMS n'induisant pas de risques pour la santé humaine et l'environnement, certains des résultats obtenus sont très proches d'une application dans le monde médical.

Consacrés à des applications médicales, les projets ci-après mettent en exergue les opportunités offertes par les NMS et sensibilisent aux risques qu'ils présentent tout en illustrant le caractère multidisciplinaire et les aspects translationnels de ce domaine de recherche. La majorité des projets présentés portent sur des nanoparticules, à l'exception du dernier dans lequel des nanofibres de cellulose ont trouvé une application inattendue.

Le premier projet présenté ici est axé sur le développement d'un système extracorporel de purification du sang qui exploite des nanoparticules magnétiques biocompatibles recouvertes de carbone, qui ont été développées par Beatrice Beck Schimmer à l'Institut d'anesthésiologie de l'Hôpital universitaire de Zurich. Il offre la possibilité d'isoler et de retirer de manière ciblée des molécules de l'organisme, par exemple au cours d'une procédure de détoxification après une overdose ou en cas de déséquilibre des médiateurs inflammatoires. Son efficacité a été démontrée par le retrait d'un médicament appelé digoxine, l'extraction de plomb, un métal lourd

56 Hayashi K, Nakamura M, Ishimura K. *Theranostics*. 2013;3:366-76

57 Gobbo OL, Sjaastad K, Prina-Mello A. *Theranostics*; 2015; 5(11): 1249-1263

58 Dykman LA, Khlebostov NG. *Biomaterials*; 2016, 108, 13-34

59 Zhao L, Seth A, Middelberg AP. *Vaccine*; 2014, 32 (3), 327-337

60 Powles L, Xiang SD, Plebanski M. *Vaccines*, 2015, 3(4): 894-929

61 Masood F. *Materials Science and Engineering, C*, 2016; 60, 569-578

connu pour sa toxicité, du sang de rats vivants⁶² et l'élimination rapide d'endotoxines qui étaient contenues dans du sang humain lors d'expériences *in vitro*.⁶³ Les risques potentiels présentés par cette technique ont été explorés en étudiant les interactions possibles entre les nanoparticules et les cellules sanguines ainsi que le plasma, y compris les réactions inflammatoires et leur éventuelle toxicité. La coagulation n'a pas été affectée à un degré cliniquement pertinent et aucune réaction inflammatoire n'est apparue au cours des expériences. Une exposition à long terme qui pourrait, par exemple, résulter d'une défaillance du piège magnétique durant l'élimination des toxines dans le cadre de la circulation extracorporelle, n'a induit aucun signe d'inflammation ou de nécrose et n'a pas provoqué l'apparition de tumeurs malignes dans les tissus pulmonaires ou hépatiques. Ce système de purification du sang basé sur des nanoparticules magnétiques recouvertes de carbone, développé dans le cadre d'un projet du PNR 64, a le potentiel d'être traduit en médecine clinique. Les nanoparticules ont été testées de manière extensive dans un compartiment sanguin extracorporel et la voie a ainsi été ouverte pour la prochaine étape : une étude clinique de phase I.

Le potentiel immunomodulateur de nanoparticules d'or recouvertes de différents revêtements superficiels a été exploré dans le cadre du projet mené par Barbara Rothen-Rutishauser à l'Institut Adolphe Merkle en utilisant un modèle pulmonaire *in vitro* sophistiqué, en 3D, qui reproduit les cellules de la barrière épithéliale des voies respiratoires, et un modèle *in vivo* chez la souris. Les résultats indiquent que des propriétés superficielles spécifiques, incluant la charge et la composition de surface de nanoparticules d'or modifiées, peuvent moduler l'absorption des nanoparticules par des cellules dendritiques dérivées de monocytes humains, mais qu'elles n'affectent pas le phénotype, la cytotoxicité ou la sécrétion de cytokine⁶⁴. L'influence de la charge de surface sur les interactions entre les nanoparticules et les cellules présentant un antigène a ensuite été étudiée *in vitro* et *in vivo* dans différents compartiments des voies respiratoires^{65, 66}. Dans les deux modèles, il s'est avéré que les particules chargées positivement, recouvertes d'un polymère d'alcool polyvinylique, étaient mieux absorbées que les particules dotées d'une charge de surface négative. Il a par ailleurs été démontré que les nanoparticules d'or à charge positive induisaient *in vivo* une activation des lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques des voies respiratoires. La charge de surface détermine par conséquent l'absorption par la population de cellules présentant un antigène dans les différentes voies respiratoires et joue un rôle dans la modulation des réponses immunes en aval qui se traduisent entre autres par la prolifération de lymphocytes CD4+ T dans les ganglions lymphatiques pulmonaires. Ces résultats constituent des exemples qui illustrent les propriétés spécifiques qui sont importantes, par exemple, pour le développement de nanoparticules immunomodulatrices.

Un projet de l'EPF de Lausanne dirigé par Francesco Stellacci s'est penché sur un nouveau nanocomposite qui combine un cœur métallique avec une couche de molécules organiques. Étonnamment, ces nanoparticules sont capables de traverser la paroi cellulaire⁶⁷. Cette donnée

62 Hermann IK, Schlegel A, Beck-Schimmer B, *Nanoscale* 2013; 5: 8718-23

63 Hermann IK, Urner M., Beck-Schimmer B, *Adv Healthc Mater*, 2013, 6: 829-35

64 Fytianos K, Rodriguez-Lorenzo L, Rothen-Rutishauser B, *NBM*, 2015, 11(3):633-44

65 Fytianos K, Chortarea S, Rothen-Rutishauser B, *ACS Nano*. 2017 Jan 24;11(1):375-383

66 Seydoux E, Rodriguez-Lorenzo L., von Garnier C. *NBM*; 2016, 12 (7), 1815-1826

67 Carney RP, Carney TM, Stellacci F. *Biointerphases*; 2012, 7, 17

implique que le ligand de la nanoparticule métallique interagit avec la membrane plasmique de façon indépendante sur le plan énergétique au sein de différents systèmes biologiques. Les protéines sont capables de s'adsorber en une structure coronale à la surface des particules. Des modifications de la surface induisent des modifications de la couronne et, par suite, un design ingénieux peut permettre d'optimiser l'interaction des particules avec les membranes cellulaires, les protéines ou les virus⁶⁸, lorsqu'une telle interaction est requise. Si la conception de telles nanoparticules contribue au progrès scientifique, l'utilisation efficace et sûre de ces matériaux afin d'administrer des médicaments de manière ciblée exige des travaux de recherche complémentaires. Il n'en demeure pas moins que le fait que des projets innovants aient obtenu des résultats aussi probants à un stade précoce requiert une politique de financement de la recherche avisée qui s'assure que les innovations académiques conduisent au final à des applications compétitives qui profitent aux patients comme à l'industrie suisse.

Le projet suivant, mené sous la direction de Peter Wick au LFEM de Saint Gall, a permis d'étudier le mécanisme de translocation des nanoparticules à travers la barrière placentaire humaine à l'aide d'un modèle placentaire *ex vivo*. Il a démontré que des nanoparticules de polystyrène non modifiées étaient capables de la franchir plus ou moins aisément selon leur taille⁶⁹ et que la modification de leur surface jouait un rôle significatif quant au taux de translocation⁷⁰. Comprendre de telles relations quantitatives en termes de structures et d'effets ouvre la voie à des approches dites de « sécurité par conception » pour le développement de futurs produits. Des études d'innocuité ont prouvé que des particules spécifiques s'étaient accumulées dans le tissu placentaire sans affecter la viabilité et la fonctionnalité du placenta durant la période d'observation^{71, 72}. Ces systèmes de transport basés sur les nanoparticules nécessiteront d'autres recherches afin que les mécanismes en jeu soient élucidés en détail et qu'ils puissent éventuellement ouvrir la voie à de futures applications nanomédicales.

L'utilisation de nanoparticules afin de réaliser des soudures sans suture à l'aide d'un laser chirurgical a fait l'objet d'un projet dirigé par Martin Frenz à l'Université de Berne. Des nanoparticules colorées ont été incorporées à un implant biodégradable dans le but de transformer localement la lumière laser en chaleur afin de pouvoir souder des vaisseaux, en particulier dans le cerveau. Deux types de nanoparticules (or et silice) dotées de différentes propriétés de surface ont été développés et étudiés. Des études d'innocuité ont été réalisées avec soin afin d'observer la biodégradation des implants contenant des nanoparticules. L'impact des nanomatériaux sur les enzymes, les lignées cellulaires et les cellules primaires *ex vivo* a été examiné et un modèle organotypique a été utilisé pour reproduire la situation *in vivo*.⁷³ En fonction de leur concentration et de la durée de l'expérience, les nanoparticules ont généralement été absorbées par les cellules immunoréactives du cerveau. Comme d'autres chercheuses et chercheurs du PNR 64 l'avaient aussi établi, les nanoparticules présentant une charge négative plus faible ont été plus rapidement absorbées. La macropinocytose constitue la principale voie d'endocytose

68 Huang R, Carney RP, Stellacci F, Lau BL. *Nanoscale*; 2013, 5 (15), 6928-35

69 Grafmüller S, Manser P, von Mandach U, J. *Vis. Exp.* 2013, 76, e50401

70 Grafmüller S, Manser P, Wick P, *Environ Health Persp.* 2015 123:12 1280-1286

71 Grafmüller S, Manser P, Wick P, *Sci Technol adv Mat.* 2015(16) 044602

72 Grafmüller S, Manser P, Wick P, *Environ Health Persp.* 2015 123:12 1280-1286

73 Koch F, Möller AM, Mevissen M, *Toxicology in Vitro.* 2013., 28(5), 990-98

impliquée. Les études effectuées afin d'évaluer l'innocuité des nanomatériaux ont montré que la viabilité des cellules n'était pas affectée. Néanmoins, à la concentration la plus élevée en nanoparticules, une brève augmentation du stress oxydatif a été observée. Parmi les différents types de particules testés, les nanoparticules d'or se sont avérées les meilleures candidates pour la soudure assistée par laser des vaisseaux du cerveau. Différents types de particules, dont des nanoparticules polyencapsulées pour la soudure des tissus au laser, ont par ailleurs été développés en parallèle.⁷⁴

Christoph Weder de l'Institut Adolphe Merkle s'est focalisé sur l'étude de nouveaux nanomatériaux polymères haute performance basés sur des nanofibres de cellulose naturelle isolées à partir de sources renouvelables comme les végétaux ou le bois. L'un des objectifs de ce projet était d'évaluer les risques potentiels de ces matériaux en cas d'inhalation⁷⁵ et un autre était d'arriver à contrôler la synthèse des morphologies en comprenant et en exploitant les interactions nanofibres-nanofibres ou nanofibres-polymères. De telles architectures pourraient constituer des matériaux clés pour une pléthore d'applications, dont l'ingénierie tissulaire. Des gabarits en polymère multizone/composite de nanofibres ont été développés afin de reproduire la structure, les signatures chimiques et les caractéristiques mécaniques du cartilage articulaire mature^{76, 77}. Ces gabarits comportent à leur surface des groupements phosphates qui nucléent et facilitent la formation d'hydroxyapatite, une substance qui est nécessaire à l'ostéo-intégration sous-chondrale. D'autres études ont mené à la fabrication de composites de nanofibres/poly(D-, L-lactide). Des études *in vitro* ont démontré que de tels gabarits multizones stimulaient la croissance de néo-cartilage et, fait éminemment important, que ses caractéristiques étaient extrêmement similaires à celles des tissus naturels matures. Bien que cette technique soit extrêmement prometteuse, des travaux significatifs seront encore requis ainsi que l'obtention de données conséquentes *in vivo* pour qu'elle puisse sortir du domaine académique et trouver une application dans la vie réelle.

4. Aspects de sécurité et évaluation des risques

Approfondir les connaissances relatives à la sécurité des nanomatériaux dans le contexte de leurs applications constituait l'un des buts déclarés du PNR 64. Il est établi que les nanomatériaux peuvent perdre leurs propriétés spécifiques après avoir été libérés dans l'environnement en raison des nombreux processus de transformations potentiels s'opérant simultanément⁷⁸. Les nanomatériaux récemment découverts et synthétisés dans différents domaines d'application, en

74 Schönbächler A, Anderegg L, Reinert M, *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2012, 73-P048

75 Endes C, Schmid O, Clift MJ, *Part Fibre Toxicol*, 2014 Sep 23;11:40

76 Camarero Espinosa S, Rothen-Rutishauser B, Foster EJ. *Biomaterials*, 2016, 42-52

77 Camarero Espinosa S, Kuhnt T, Weder C, *Biomacromolecules*, 2013, 14, 1223-30

78 Lowry GV, Gregory KB, Apte SC, Lead J.R. *Environ. Sci. Technol.*, 2012, 46, 6893-6899

augmentation rapide, et le nombre croissant de méthodes scientifiques destinées à vérifier leur innocuité et à analyser les risques qu'ils présentent forment un corpus de connaissances qui connaît une expansion rapide^{79, 80}. Néanmoins, chaque méthode analytique disponible ne peut pas et ne devrait pas nécessairement être appliquée à chaque matériau. Ce domaine évoluant rapidement, la standardisation et le développement de directives de test adaptées aux nanomatériaux constituent une activité suivie au sein d'organisations internationales comme l'ISO et l'OCDE. A cet égard, le plus grand mérite des études réalisées dans le cadre du PNR 64 est qu'elles fournissent des informations scientifiques fondamentales établies sur la base d'analyses mécanistiques qui se révéleront à long terme d'une haute utilité pour le développement de méthodes d'évaluation de matériaux existants ou nouvellement développés.

Impact des nanomatériaux sur les organismes d'eau douce et du sol

En raison de leur petite taille et de leur réactivité superficielle élevée, les nanomatériaux synthétiques (NMS) peuvent potentiellement interagir avec les organismes biologiques d'une manière qui diffère de celle des substances correspondantes en vrac ou des formes dissoutes du même matériau. Cette interaction dépend d'une combinaison de facteurs – composition chimique, taille, propriétés superficielles – qui peuvent influencer leur comportement dans l'environnement et modifient potentiellement leur impact biologique⁸¹. Les effets biologiques exercés par les NMS incluent, entre autres, un stress oxydatif dû à la formation de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), la production de cytokine inflammatoire, une altération de l'intégrité, de la composition et de la perméabilité de la membrane, et des effets dus aux ions métalliques toxiques résultant de la dissolution des NPS à base de métal.

Dans le cadre du PNR 64, une nouvelle plateforme de biodétection à haute sensibilité, qui permet de mesurer en temps réel et de manière non invasive plusieurs marqueurs de stress oxydatif lorsque des microorganismes aquatiques sont exposés à des NMS, a été élaborée par Olivier Martin de l'EPF de Lausanne⁸². Ce projet montre que la caractérisation des NPS et l'instauration de conditions d'exposition réalistes sont essentielles dans le but d'extraire des informations significatives des études écotoxicologiques. Il est également apparu que l'impact environnemental des NMS dépendait fortement de l'environnement dans lequel il était mesuré, y compris de conditions environnementales d'ordre subtil qui sont habituellement négligées, à l'image de la luminosité. La plateforme développée est facile à utiliser et permet d'évaluer de manière dynamique la toxicité de différents types de NPS sur des organismes modèles dans diverses conditions environnementales réalistes.

Pour les systèmes où prédominent des microorganismes, le principal risque environnemental des nanoparticules d'argent (AgNP) réside dans leurs propriétés antimicrobiennes. A l'IFAEPE de Dubendorf, Renata Behra s'est focalisée sur les effets que les AgNP pouvaient exercer sur les réseaux trophiques et les processus écosystémiques clés. Deux systèmes dépendant de la

79 Nel AE, Parak WJ, Weiss PS, *ACS Nano*, 2015; 23;9(6):5627-30

80 Kagan CR, Fernandez LE, Weiss PS, *ACS Nano*, 2016 (Epub ahead of print) (diffusion en ligne avant l'impression)

81 Lundqvist M, Stigler J, Dawson KA, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008; 23;105(38): 14265-70

82 Koman VB, Santschi C, Martin OJ, *Biosens Bioelectron*, 2015 Jun 15;68:245-52

bonne santé de communautés de microorganismes ont été analysés : des biofilms microbiens dans lesquels prédominent des algues et divers autres microorganismes et un système où prédominent des champignons décomposeurs de feuilles qui interagissent avec des bactéries et des animaux aquatiques comme les crevettes. Les expériences à court terme ont révélé que les AgNP et les ions d'argent pouvaient tous deux potentiellement perturber des fonctions importantes pour les deux systèmes, alors que des expériences à long terme ont également montré un changement dans la composition de la communauté aquatique, avec de plus, une disruption de fonctionnements clés aux cours d'eau sous contrôle du périphyton ou de décomposeurs microbiens^{83,84}. L'accumulation efficace d'AgNP a affecté le comportement d'organismes se nourrissant de ces biofilms, apportant la preuve que les biofilms algaux constituent une importante voie d'entrée dans la chaîne trophique pour les nanomatériaux et les métaux. Les expériences réalisées suggèrent que les AgNP peuvent influencer indirectement sur les communautés aquatiques et remettent ainsi en cause les études toxicologiques simples comme unique base d'évaluation des risques⁸⁵. Plusieurs effets toxiques spécifiquement causés par les AgNP et n'étant pas dus à la présence des ions d'argent ont été démontrés. Ceci implique le besoin de reconsidérer l'adéquation de règlements actuels pour la qualité de l'eau en ce qui concerne des nanoparticules. Enfin, ce projet a permis de démontrer que l'ozonisation des eaux usées, un traitement utilisé dans les stations d'épuration afin de dégrader les micropolluants résiduels, accroît la toxicité des effluents d'épuration en raison de la libération d'ions d'argent toxiques qu'il provoque⁸⁶.

Si le projet décrit ci-dessus était consacré aux effets des AgNP sur les microorganismes, le groupe dirigé par Kristin Schirmer à l'IFAEPE de Dubendorf a cherché à comprendre comment les AgNP interagissaient spécifiquement avec les cellules des organismes aquatiques. A cette fin, les scientifiques ont étudié des cellules d'algues, qui disposent d'une enveloppe de protection, et des cellules de poisson, qui ne possèdent qu'une membrane cellulaire. Il a été démontré que les nanoparticules ne pénétraient pas dans les cellules d'algues et établi que la toxicité des AgNP provenait des ions d'argent qu'elles libéraient⁸⁷. A l'inverse, les cellules de poisson absorbent rapidement les AgNP via des mécanismes d'endocytose^{88,89,90}. Au moyen d'une approche unique, le groupe a caractérisé les protéines coronaires des particules et démontré que la couronne comportait une empreinte de la destination d'une particule à l'intérieur d'une cellule vivante et révélait les mécanismes sous-tendant la toxicité de cette même particule⁹¹. Cette méthode sera très utile pour identifier les interactions protéine-particule, que ce soit dans le domaine de l'environnement, de la santé humaine ou des sciences biomédicales. Considérés dans leur ensemble, les résultats démontrent la nature dynamique de l'interaction nanoparticule-cellule. Ils soulignent par ailleurs l'importance d'étudier les caractéristiques des nanoparticules dans un environnement aussi proche que possible de la réalité et mettent en lumière la nécessité d'examiner leurs effets potentiels à long terme. A l'aide d'un modèle de cellules de poisson conçu pour

83 Tlili A, Jabiol J, Gessner MO, *Environmental Science & Technology*, 2017; 51 (4), pp 2447–2455

84 Gil-Allué C., Schirmer K., Behra R, *Environ Sci Technol*, 2015; 49, (2), 1165-1172

85 Tlili A, Jabiol J, Gessner MO, *Environmental Science & Technology*, 2017; 51 (4), pp 2447–2455

86 Thalmann B, Voegelin A, Kaegi R, *Environ Sci Technol.*, 2015 15; 49(18):10911-9

87 Li X, Schirmer K, Behra R, *Environmental Science*, 2015, Nano. 2, 594-602

88 Yue Y, Behra R, Schirmer K, *Nanotoxicology*, 2015, 9(1):54-63

89 Yue Y, Behra R, Schirmer K, *Environmental Science*, 2016, Nano 3 (5), 1174-1185

90 Yue Yang Y, Li X, Schirmer K, *Journal of Nanobiotechnology*, 2017; accepté

91 Yue Y, Behra R, Schirmer K, *Environmental Science*, 2016, Nano 3 (5), 1174-1185

les expériences à long terme, le groupe est en effet parvenu à prouver que les AgNP inhibent la prolifération cellulaire⁹². Il est nécessaire de procéder à de nouvelles recherches afin de comprendre ces effets à long terme mais un modèle *in vitro* adapté est désormais disponible^{93,94}.

Les effets toxiques potentiels des NMS sur les bactéries des sols et les cultures ont été étudiés par le groupe de Thomas Bucheli, à l'Agroscope de Zurich. Ce projet a démontré que le dioxyde de titane et les NTC multiparois présentaient tous deux une mobilité limitée dans les sols en raison de leur forte interaction avec les particules qui y sont naturellement présentes⁹⁵. Dans les cultures liquides, le taux de croissance de *Rhizobium trifolii* – une bactérie du sol qui fixe l'azote en symbiose avec le trèfle – a significativement chuté lorsqu'elle a été exposée à des concentrations élevées de dioxyde de titane⁹⁶. Dans des systèmes de sols, ces mêmes concentrations n'ont cependant pas affecté la symbiose de *Rhizobium trifolii* avec le trèfle ou le blé⁹⁷. Bien que les expériences réalisées se soient focalisées sur des NPS spécifiques et ne légitiment donc pas une extrapolation à d'autres systèmes agricoles, les résultats indiquent que la faible mobilité et disponibilité des nanoparticules dans les sols réduit le risque qu'elles présentent pour les microorganismes qu'ils contiennent. Ce projet fournit des données importantes sur l'exposition aux NPS, et met à disposition des méthodes permettant d'évaluer les risques présentés par leurs applications dans un contexte agroenvironnemental. Il n'en demeure pas moins que certaines lacunes doivent toujours être comblées. Si l'on prend en considération le fait que la recherche et le développement progressent constamment dans le domaine des pesticides et des engrais à base de nanoparticules synthétiques, il est d'une extrême importance que le devenir, l'exposition et les mécanismes de toxicité des différentes NPS dans le sol continuent d'être explorés.

Impact des nanomatériaux sur la santé humaine

Les nanomatériaux (comme les particules de silice contenues dans les produits alimentaires) peuvent avoir un impact direct ou indirect sur la santé humaine et pourraient par conséquent poser problème. Les risques présentés par un matériau dépendent de nombreux facteurs : quantité produite, exposition des individus (période d'exposition et période postérieure à l'exposition), absorption par le corps, interactions avec l'organisme, excréctions corporelles, stabilité et biodégradabilité, distribution et accumulation dans l'environnement. Afin de développer des nanomatériaux destinés à des applications médicales, il est recommandé d'adopter une attitude proactive afin de parvenir à une compréhension des mécanismes régissant les interactions nano-bio. Une telle démarche permet en effet une évaluation fiable des risques tout en ouvrant la voie à une approche dite de « sécurité par conception », dans laquelle les matériaux sont conçus de manière à ce qu'ils ne puissent pas induire d'effets indésirables en dehors de leur lieu d'application et de la fenêtre temporelle choisie.

92 Yue Y, Behra R, Schirmer K, *Nanotoxicology*, 2016, 10:8, 1075-1083

93 Schirmer K, *Nanoscience and the Environment*, 2014, Vol 7, FNS, UK: Elsevier, 195-222

94 Schirmer K, Behra R, Zweck A, *Pan Stanford Publishing Pte. Ltd.* Singapore, 137-158

95 Gogos A, Moll J, Bucheli TD, *J. Nanobiotechnol.*, 2016, 14:40

96 Moll J, Okupnik A, Widmer F, *PLoS ONE*, 2016, 11(5):e0155111

97 Moll J, Gogos A, van der Heijden MGA, *J. Nanobiotechnol.*, 2016, 14:36

Dans ce contexte, le projet mené par Hanspeter Nägeli, à l'Université de Zurich, s'est concentré sur le développement d'un test *in vitro* afin d'évaluer l'activité biologique des nanomatériaux alimentaires et leur capacité à entraver les fonctions immunitaires des intestins. Les cellules dendritiques intégrées à la muqueuse intestinale jouent à cet égard un rôle décisif car elles déclenchent des réactions immunitaires contre les agents pathogènes envahissant l'organisme tout en maintenant une tolérance vis-à-vis de leurs flore intestinale et des nutriments habituellement inoffensifs. Ce test développé dans le cadre du PNR 64 s'appuie sur deux éléments principaux : des nanoparticules bien caractérisées et des cellules dendritiques primaires à l'état stable. La cytométrie en flux, la microscopie électronique, des tests immuno-enzymatiques et la technique du Western blot constituent les méthodes analytiques mises en œuvre. Elles ont permis de démontrer que les nanoparticules de silice synthétiques amorphes activent les cellules dendritiques médiatrices des réactions pro-inflammatoires intestinales. Des activités pro-inflammatoires semblables n'ont pas été observées en réponse aux nanoparticules de titane ou de fer. Il en a été déduit que les nanoparticules ne représentaient pas une menace d'une nature entièrement nouvelle, conclusion que confirment les résultats similaires obtenus par d'autres groupes. Les risques potentiels de tels matériaux peuvent être évalués en suivant les procédures établies pour les risques chimiques conventionnels⁹⁸. Néanmoins, dans la perspective de futures études *in vivo*, certaines des propriétés fondamentales des nanoparticules alimentaires devraient faire l'objet de tests *in vitro* plus poussés sur les cellules décisionnaires du système immunitaire.

Un projet connexe poursuivi par Michael Bruce Zimmermann à l'EPF de Zurich était dédié à l'exposition gastro-intestinale aux nanocomposés de fer dans l'alimentation et visait à établir leur voie d'absorption et leur potentielle toxicité. Comme dans le projet précédent, les nanoparticules étaient bien caractérisées et trois études différentes ont été réalisées sur des lignées cellulaires gastro-intestinales non cancéreuses d'animaux. Ces cellules étaient dérivées de cellules épithéliales issues de la biopsie d'épithélium sain. Contrairement à de nombreuses lignées commerciales standard, de telles cellules ne sont pas tumorigènes et ne devraient par conséquent pas présenter de mutations des gènes mutagènes. Elles expriment par ailleurs aussi bien des marqueurs épithéliaux que des marqueurs de cellules souches. L'administration d'un régime enrichi en nanoparticules à deux dosages différents n'a pas entraîné d'accumulation excessive ou dommageable de fer tissulaire ni d'autres effets significatifs. Une toxicité directe ou un stress oxydatif n'ont en outre pas été observés dans les lignées cellulaires. La capacité potentielle des nanoparticules à induire une réaction inflammatoire des cellules dendritiques a été évaluée en collaboration avec le projet précédemment mentionné. Bien que les résultats disponibles à l'heure actuelle suggèrent une absence de toxicité alimentaire, les scientifiques recommandent de poursuivre les recherches engagées. La méthodologie développée dans le cadre du PNR 64 se prête d'ailleurs à l'évaluation de toute nanoparticule et de tous matériaux macrométriques pouvant entrer en contact avec le tube digestif.

Le groupe de Jing Wang du LFEM avait pour objectif d'étudier les risques potentiels des composés à base de nanotubes de carbone pour la santé et l'environnement. Les nanotubes sont des fibres longues et fines, généralement composées de carbone pur, qui sont soupçonnées d'avoir

98 Winkler HC, Suter M, Naegeli H, *J. Nanobiotechnol.* 2016; 14; 44

un comportement très différent de celui des particules sphériques et qui peuvent conférer de fortes propriétés mécaniques⁹⁹ aux matériaux auxquels elles sont intégrées afin d'obtenir, par exemple, des implants médicaux plus durables. Dans le cadre du PNR 64, une nouvelle méthode de mesure a été développée : une fois marqués grâce à des ions de plomb, les nanotubes de carbone multiparois peuvent être quantifiés en dépit de leur taille minuscule. Des nanocomposites ont ensuite été produits, soumis à l'abrasion et la fraction de particules inhalables en résultant a été recueillie. Les nanotubes saillants ou détachés ont subséquemment été quantifiés en mesurant la concentration d'ions de plomb qui avaient été relâchés. L'innocuité des nanotubes a été évaluée sur deux lignées cellulaires humaines différentes : des cellules épithéliales alvéolaires et des macrophages dérivés de monocytes sanguins^{100, 101}. La viabilité cellulaire, la génotoxicité et la formation de dérivés réactifs de l'oxygène ont été examinées et il n'est pas apparu que les particules abrasées induisaient des effets cytotoxiques aigus^{102, 103}.

5. Résumé et recommandations

Les nanomatériaux synthétiques sont des matériaux haute performance de grande valeur. Ils sont devenus une plateforme technologique clé dans les milieux universitaires et industriels, ce qui a conduit au développement d'un large spectre d'applications dans les domaines de la santé, de l'industrie et des produits de consommation.

Plus spécifiquement, les principaux secteurs où de nouveaux produits à base de nanomatériaux synthétiques trouvent application sont les suivants :

- 1) En technologie médicale, les nanomatériaux synthétiques ont largement été adoptés pour les diagnostics *in vitro*, en particulier en ce qui concerne les tests réalisés sur le lieu de soin.
- 2) Dans l'industrie pharmaceutique, les nanomatériaux ont conduit à des thérapies ciblées pour les maladies graves¹⁰⁴. Les nanomatériaux offrent une efficacité accrue et une toxicité réduite et permettent grâce à l'imagerie moléculaire clinique, des diagnostics plus précoces et plus précis.
- 3) En médecine personnalisée, la nanotechnologie est la clé qui permet à la technologie d'être mise au service du diagnostic moléculaire et de la thérapie moléculaire ciblée.
- 4) Dans les applications environnementales, les technologies basées sur les nanomatériaux synthétiques offrent un vaste potentiel d'innovation qui pourrait être bénéfique pour l'environnement. Les surfaces destinées à dégrader les polluants par photocatalyse, les technologies d'épuration des eaux et les nanoparticules permettant de remédier à la contamination des sols et des nappes phréatiques en constituent quelques exemples. Ces technologies

99 Wang J, Schlagenhauf L, Setyan A, *J Nanobiotechnology*, 2017, 20;15(1):15

100 Schlagenhauf L, Buerki-Thurnherr T, Wang J, *EST*, 2015, 49, 10616-23

101 Schlagenhauf L, Kianfar B, Wang J, *NanoScale*, 2015, 7 18524-36

102 Wang et al. *Environ. Sci. Technol.* 2015, 49, 10616-10623

103 Schlagenhauf L, Buerki-Thurnherr T, Wang J, *Environ. Sci. Technol.*, 2015, 49, 10616-10623

104 Lehner R, Wang X, Hunziker P. *Nanomedicine* 2013, 9:742-57

pourraient également exercer des effets bénéfiques indirects sur l'environnement en optimisant le cycle de vie ou l'efficacité des produits. Les nanomatériaux synthétiques jouent par ailleurs un rôle fondamental dans le stockage de l'énergie et constitueront une technologie essentielle pour permettre le stockage en réseau des énergies renouvelables.

Points forts : nouveaux matériaux ou applications étudiés dans le cadre du PNR 64

- 1) Un système de purification du sang basé sur des nano-aimants recouverts de carbone peut potentiellement être traduit en médecine clinique et permet de franchir la prochaine étape vers une étude clinique de phase I.
- 2) De nouvelles nanoparticules composites combinant un cœur métallique avec un revêtement de molécules organiques peuvent être conçues de manière à optimiser l'interaction des particules avec les membranes cellulaires, les protéines ou les virus, par exemple, et fournissent une technologie permettant l'administration ciblée de médicaments.
- 3) De nouveaux nanopolymères haute performance à base de nanofibres de cellulose naturelle offrent de nouvelles opportunités pour l'ingénierie tissulaire. Les résultats très prometteurs obtenus avec du néo-cartilage doivent être étendus à une application future actuellement en cours de planification, dont la mise en œuvre n'est pas encore assurée.
- 4) Les nanomatériaux synthétiques offrent des opportunités considérables en matière de stockage de l'énergie.

Impact de la Suisse sur la nanotechnologie

Les chercheuses et chercheurs suisses des milieux universitaires et industriels ont grandement contribué à l'avènement de l'ère de la nanoscience au sein de la science et de l'industrie. Il s'est constitué autour des nanomatériaux une communauté scientifique active qui englobe les institutions fédérales que sont l'EPFZ, l'EPFL, le LFEM ainsi que la plupart des universités cantonales. En Suisse, la collaboration des autorités de régulation, des scientifiques et de l'industrie constitue une activité novatrice qui rend plus sûre la translation industrielle des nanomatériaux synthétiques. Des organisations (p. ex. la Société Internationale de Nanomédecine) et des manifestations (p. ex. la conférence pour la nanomédecine CLINAM ou la Swiss Nano Convention) de pertinence mondiale ont vu le jour en Suisse et la recherche suisse apporte sa contribution à d'importantes initiatives internationales comme le Nanosafety Cluster et le Groupe de travail sur les nanomatériaux synthétiques établi par l'OCDE et de nombreux projets initiés par l'Union européenne dans le cadre du programme FP7 Horizon 2020 comme NanoImpactNet, SUN, NANoREG, ProSafe et Nanocalibrate.

Risques des nanomatériaux et impact environnemental

Les innovations technologiques peuvent toujours comporter des risques intrinsèques qui doivent être identifiés et évalués. Ce principe est également valable pour les nanomatériaux synthétiques. La quantification des risques est basée sur la toxicité inhérente au matériau, la dose d'exposition, la probabilité d'émission et la stabilité ou la réactivité de celui-ci après son émission. Les risques potentiels des nanomatériaux ne dépendent en plus de leur échelle nanomé-

trique, mais sont principalement déterminés par leurs caractéristiques matérielles spécifiques : leur biocompatibilité, leur biodégradabilité, leur interaction avec un environnement biologique complexe, leur stabilité et leur accumulation dans les organismes biologiques et l'environnement, paramètres qui dépendent tous dans une large mesure de leur nature physico-chimique. En Suisse comme dans le reste du monde, il est par conséquent largement reconnu que les principes actuellement définis pour l'évaluation et la gestion des risques liés aux produits industriels macrométriques sont également applicables aux nanomatériaux. Néanmoins, certaines des directives existantes doivent être spécifiquement adaptées dans la mesure où les matériaux à l'échelle nanométrique ne se comportent pas (toujours) comme les substances en vrac dont ils sont issus. En plus des différences physico-chimiques, ceci vaut également pour les interactions des nanoparticules avec les systèmes biologiques.

En 2008, le gouvernement suisse, les scientifiques et les industries ont développé conjointement le plan d'action « Nanomatériaux synthétiques » qui constitue une initiative pionnière pour l'évaluation des risques potentiels des nanomatériaux.

Principaux faits déterminant les risques présentés par les nanomatériaux

- 1) De nombreux nanomatériaux peuvent être biodégradés bien que la cinétique de ce processus varie considérablement en fonction de leurs spécificités.
- 2) La sécurité à long terme dépend du potentiel de persistance et de la bioaccumulation d'un matériau dans les organismes vivants ou l'environnement.
- 3) Certains nanomatériaux peuvent être conçus de manière à offrir un faible profil de risques : biocompatibilité, biodégradabilité, solubilité/propension accrue à s'agglomérer/constitution à base de blocs de construction non toxiques, test des voies de toxicités connues, quantité contrôlée, exposition contrôlée.

A cet égard, les principales conclusions du PNR 64 sont les suivantes :

- 1) Les modèles de flux de masse et de devenir environnemental nouvellement établis permettent une estimation réaliste des concentrations des nanomatériaux dans l'environnement.
- 2) Le potentiel de persistance des nanotubes de carbone dans l'environnement varie fortement en fonction de leurs caractéristiques spécifiques. Les données du PNR 64 faisant apparaître une lente dégradation dans certaines conditions et les récents articles scientifiques documentant la capacité des cellules biologiques à les dégrader auront des implications sur la conception rationnelle de futures applications à base de nanotubes de carbone.
- 3) Les stations d'épuration constituent des barrières très efficaces contre la dispersion des nanoparticules d'argent, seule une petite fraction des nanoparticules d'argent sulfurisées parvenant dans les eaux de surface. Dans les stations où ce traitement est effectué, l'ozonation des effluents entraîne une oxydation des AgPN sulfurisées qui libèrent des ions d'argent délétères. Cette découverte revêt une grande importance lorsque différentes options sont examinées dans le but d'améliorer la qualité des eaux recyclées.

- 4) La caractérisation de la couronne de protéines des nanoparticules fournit des informations sur leur destination à l'intérieur des organismes vivants et révèle les mécanismes sous-tendant leur toxicité.
- 5) Des effets délétères pour les microorganismes ont uniquement été démontrés à des concentrations d'un ordre de magnitude supérieures à celles que l'on peut s'attendre à trouver dans la nature. Néanmoins, il est toujours nécessaire de procéder à des expériences à long terme ainsi qu'à des études plus poussées des mécanismes de bioaccumulation dans les microorganismes et le long des chaînes trophiques.
- 6) Les risques potentiels des nanoparticules pour la santé humaine ne devraient pas être limités à la cytotoxicité mais inclure des paramètres comme la réactivité immunitaire et la génotoxicité.
- 7) Les caractéristiques superficielles, comme la charge de surface, jouent un rôle important dans la modulation des réponses immunitaires. Ces propriétés spécifiques des particules sont importantes pour développer, par exemple, des nanoparticules immunomodulatrices.
- 8) Les nanotubes de carbone multiparois émis par les nanocomposites du fait de l'abrasion n'exercent pas d'effets cytotoxiques aigus sur les cellules pulmonaires ou les macrophages humains *in vitro*.
- 9) Les avantages que les produits de protection du bois à base de nanomatériaux étaient censés apporter se sont révélés moins importants que prévu en ce qui concerne les essences européennes communes car ils ne pénètrent pas plus efficacement dans le bois que les traitements conventionnels, ce qui constitue une information essentielle d'un point de vue réglementaire.
- 10) Les nanoparticules de silice synthétiques activent les cellules dendritiques et induisent des réactions inflammatoires au niveau intestinal. Les prochaines étapes consisteront à réaliser des études *in vivo* et des comparaisons avec les données d'exposition relatives à l'homme, ce qui pourrait déboucher sur une nouvelle définition de la toxicité alimentaire concernant le système digestif. Néanmoins, les résultats de ce projet suggèrent que les concentrations de nanoparticules de silice devraient être réduites dans les additifs alimentaires.

Conclusions générales du PNR 64

Outre les résultats concrets des projets individuels énumérés ci-dessus, le PNR a généré de nombreuses questions globales d'ordre scientifiques et socio-politiques, qui sont énumérées ici.

- 1) Le programme a accru notre base de connaissances sur les propriétés, les techniques, les opportunités et les risques des nanomatériaux synthétiques.
- 2) Le programme a établi un groupe «Issues monitoring» qui visait à surveiller les risques potentiels évoluant rapidement dans le domaine des nanomatériaux synthétiques.
- 3) Le programme a conduit à la mise en œuvre de plusieurs appareils et méthodes qui permettent de quantifier et de caractériser les nanomatériaux dans les organismes vivants et l'environnement.
- 4) Le programme est à l'origine de plusieurs nanomatériaux prometteurs pour le progrès médical, dont la faible toxicité potentielle est documentée.

- 5) Le programme a contribué aux efforts internationaux entrepris pour évaluer les risques associés aux nanomatériaux.
- 6) Les participants au PNR 64 ont contribué à la standardisation des méthodes analytiques dans le contexte d'organisations internationales comme l'Organisation internationale de standardisation (ISO) et l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE).

La recherche dans le PNR 64 a également mis en évidence un certain nombre de points en suspens :

- 1) Les nanomatériaux synthétiques constituent un domaine en rapide évolution : le corpus de connaissances continue de s'élargir rapidement et n'était pas finalisé au moment de la clôture du PNR 64.
- 2) Par rapport à d'autres nations industrialisées, le rôle des nanomatériaux synthétiques en tant que plateforme technologique stratégique ne bénéficie toujours que d'une reconnaissance limitée en Suisse.
- 3) La Suisse ne dispose pas d'une institution spécifiquement financée pour soutenir, maintenir et faire progresser l'excellence dans l'évaluation et la caractérisation des nanomatériaux indépendamment des projets académiques à court terme et de l'industrie.
- 4) Il serait nécessaire d'établir des institutions fortement orientées vers la qualité qui ne soient pas soumises à la pression de la publication ni à des considérations commerciales, et qui puissent mettre à disposition des résultats fiables, reproductibles et certifiables sur des matériaux spécifiques et travailler à l'élaboration de nouvelles méthodes afin de répondre en temps opportun aux innovations scientifiques et industrielles.

Recommandations

- 1) A titre de service pour l'économie suisse, établir un Laboratoire d'excellence pour caractériser les nanomatériaux, tester leur qualité dans les applications et promouvoir leur utilisation d'une manière sûre dans les domaines de la santé et de l'environnement.
- 2) Etablir un Point de contact afin de rendre les connaissances générées par le PNR 64 accessibles aux PME et à l'industrie suisse.
- 3) Institutionnaliser le groupe « Issues monitoring » du PNR 64 en le transformant en un groupe d'action permanent.
- 4) Maintenir la collaboration exemplaire des universités, du gouvernement et de l'industrie autour du plan d'action et de la « Grille de précaution pour les nanomatériaux synthétiques » en prévoyant des examens et des révisions périodiques.

Editeur

Fonds national suisse de la recherche scientifique (FNS)

Programme national de recherche PNR 64

Wildhainweg, case postale 8232

CH-3001 Berne

Téléphone : + 41 (0)31 308 22 22

www.pnr64.ch

Auteurs

Dre ing. Georgette B. Salieb-Beugelaar, Laboratoire de recherche en nanomédecine, CLINAM, Hôpital universitaire de Bâle

Dre Fabienne Schoepfer, Life Science Communication SA, Zurich

EMSc Mark Baecher, chargé du transfert de connaissances PNR 64, Life Science Communication SA, Zurich

Dre Marjory Hunt, coordinatrice du programme PNR 64, FNS, Berne

Prof. ém. Dr. Peter Gehr, président du comité du PNR 64, Institut d'anatomie, Université de Berne

Prof. Dr méd. Patrick Hunziker, Laboratoire de recherche en nanomédecine, CLINAM, Hôpital universitaire de Bâle

