

Que sait-on de la toxicité des Nanoparticules de Titane?

Francelyne MARANO

Laboratoire de Cytophysiologie et Toxicologie
Cellulaire

Université Paris Diderot – Paris 7

Classification toxicologique du TiO₂ micrométrique (d>200 nm)

- Considéré comme inerte chez l'animal et chez l'homme (opinion SCCP* /0005/98) pour les microparticules cristallines à partir de données expérimentales et épidémiologiques.
- Largement utilisé comme pigment , colorant dans l'alimentation, en cosmétologie...

* SCCP: Scientific Committee on Consumer Products. European Commission.

Cependant....

- **Les formes semi-cristallines, anatase et rutile, sont des semiconducteurs.**
- **Elles ont des propriétés photocatalytiques et produisent des radicaux libres en milieu aqueux (Hirakawa et al 2004) .**

Développement récent de l'utilisation des nanoparticules de TiO_2 ($d < 100\text{nm}$)

➤ Plus réactives:

Ex: Produits solaires contenant TiO_2 NP de 20nm absorbant fortement les UV.

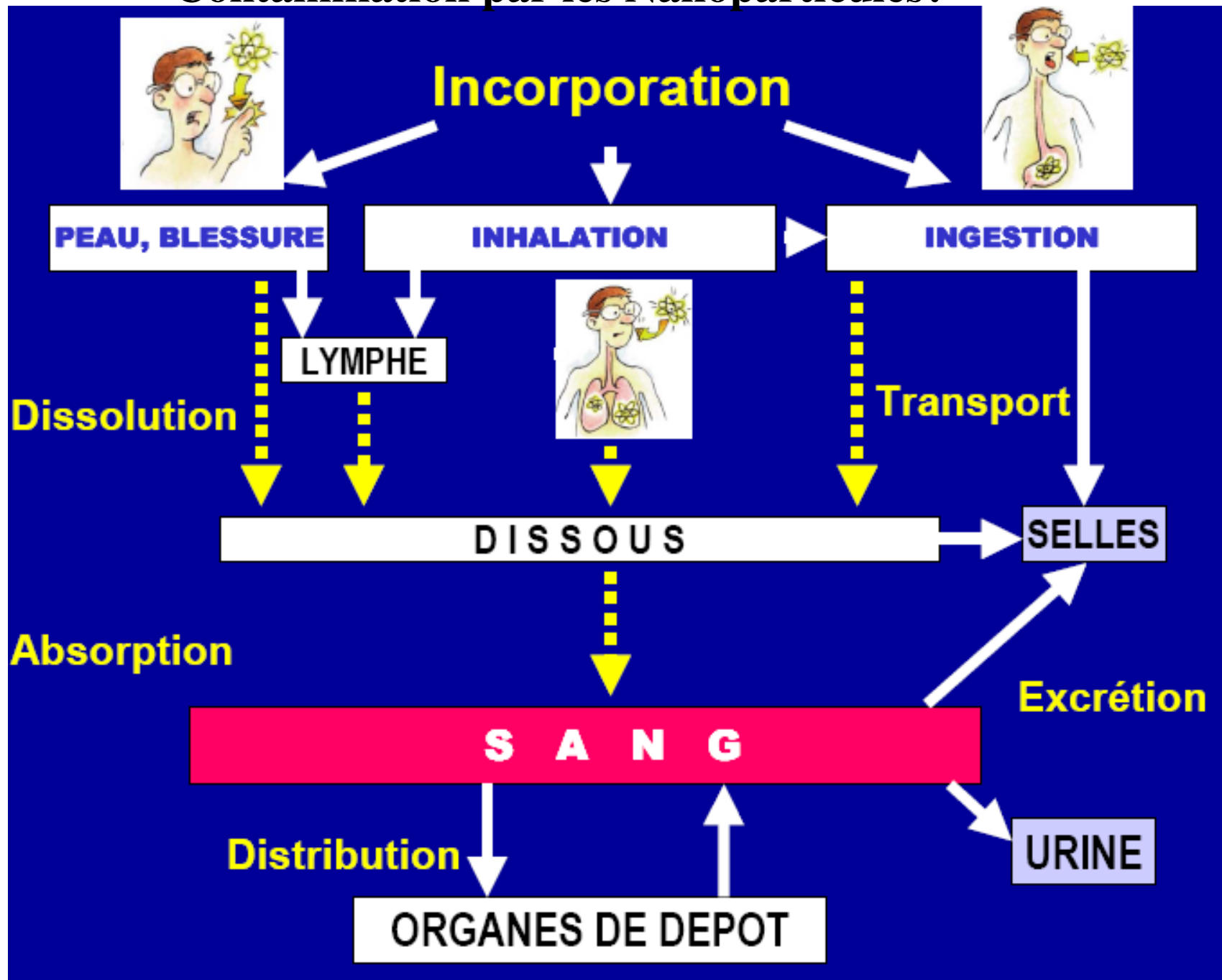
➤ « coating » de surface (SiO_2 ou AlO_3) pour faciliter la dispersion en émulsion.

Pas de réaction allergique.(SCCP 2000)

Des questions sur le devenir des NP dans l'organisme:

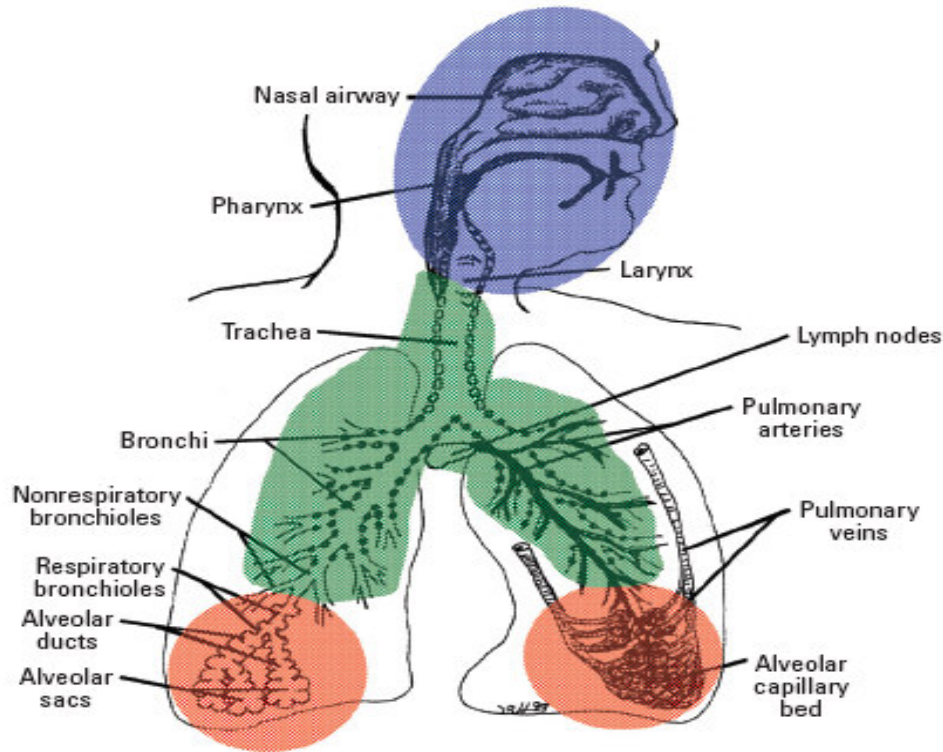
- **Franchissent-elles les barrières biologiques?**
- **Peuvent-elles s'accumuler dans des organes tels que le foie, le rein, le cerveau?**
- **Passent-elles la barrière placentaire?**
- **Quels sont leurs effets à long terme?**

Contamination par les Nanoparticules?

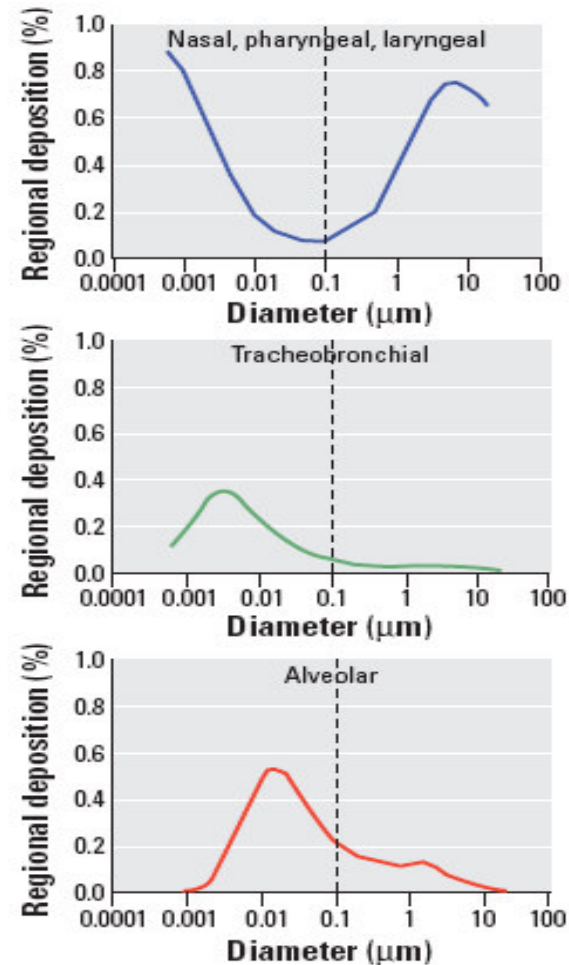




Appareil respiratoire : voie de pénétration des NP



Oberdorster, 2005



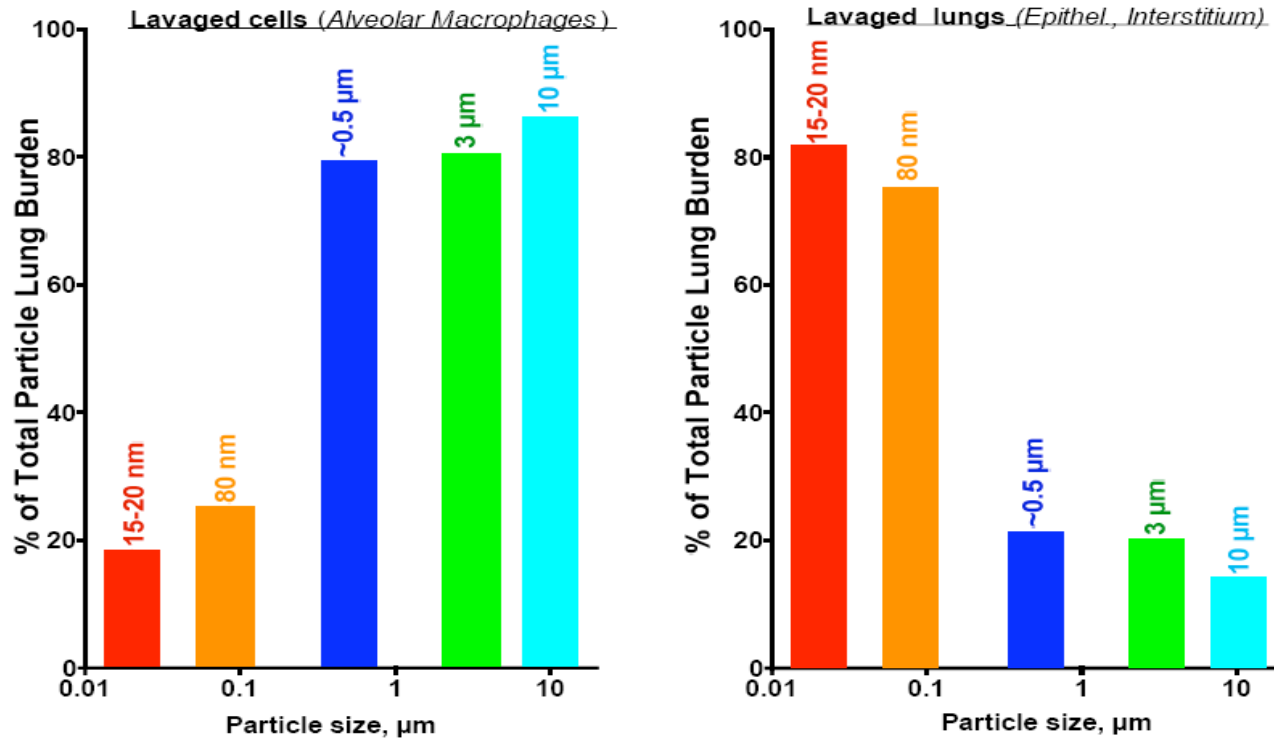
- Faible épuration par les macrophages
- Réactivité de surface
- Internalisation et transcytose?

Les Nanoparticules sont-elles éliminables?

Deux modes d'élimination:

- La clairance mucociliaire (rapide)
- La clairance macrophagique (lente)

Rétention des Nanoparticules en fonction de la taille dans l'appareil respiratoire



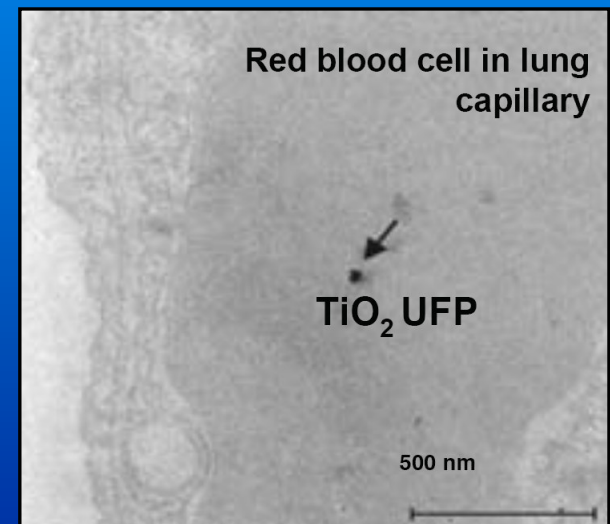
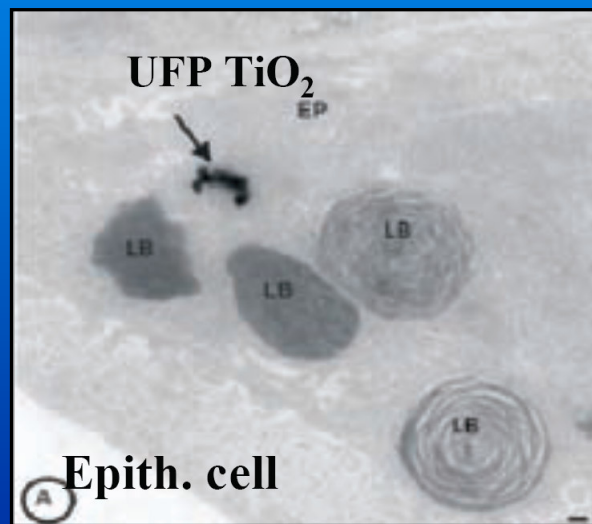
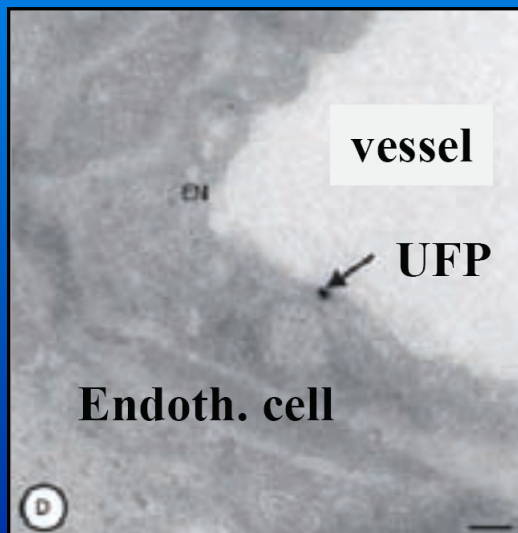
Exposition de rats à des NP de polystyrène de différentes tailles(20nm-10μm):

Rétention *in vivo* de NP à 24h post-exposition:

Faible efficacité de la phagocytose des NP par les macrophages alvéolaires → présentes dans cellules épithéliales ou interstitium.

Localisation des NP de TiO₂ après inhalation chez le rat

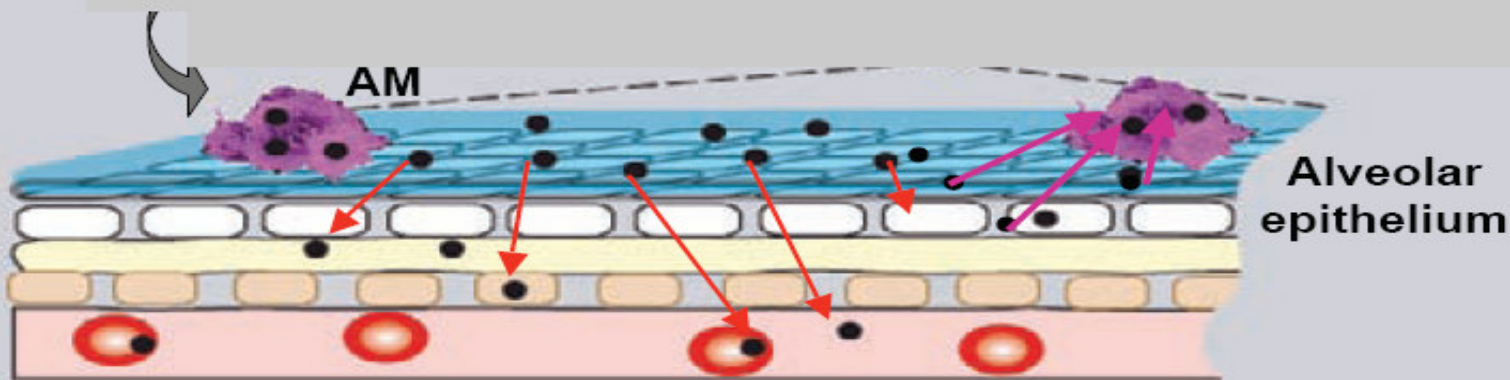
Observation au MET



Geiser et al EHP 2005

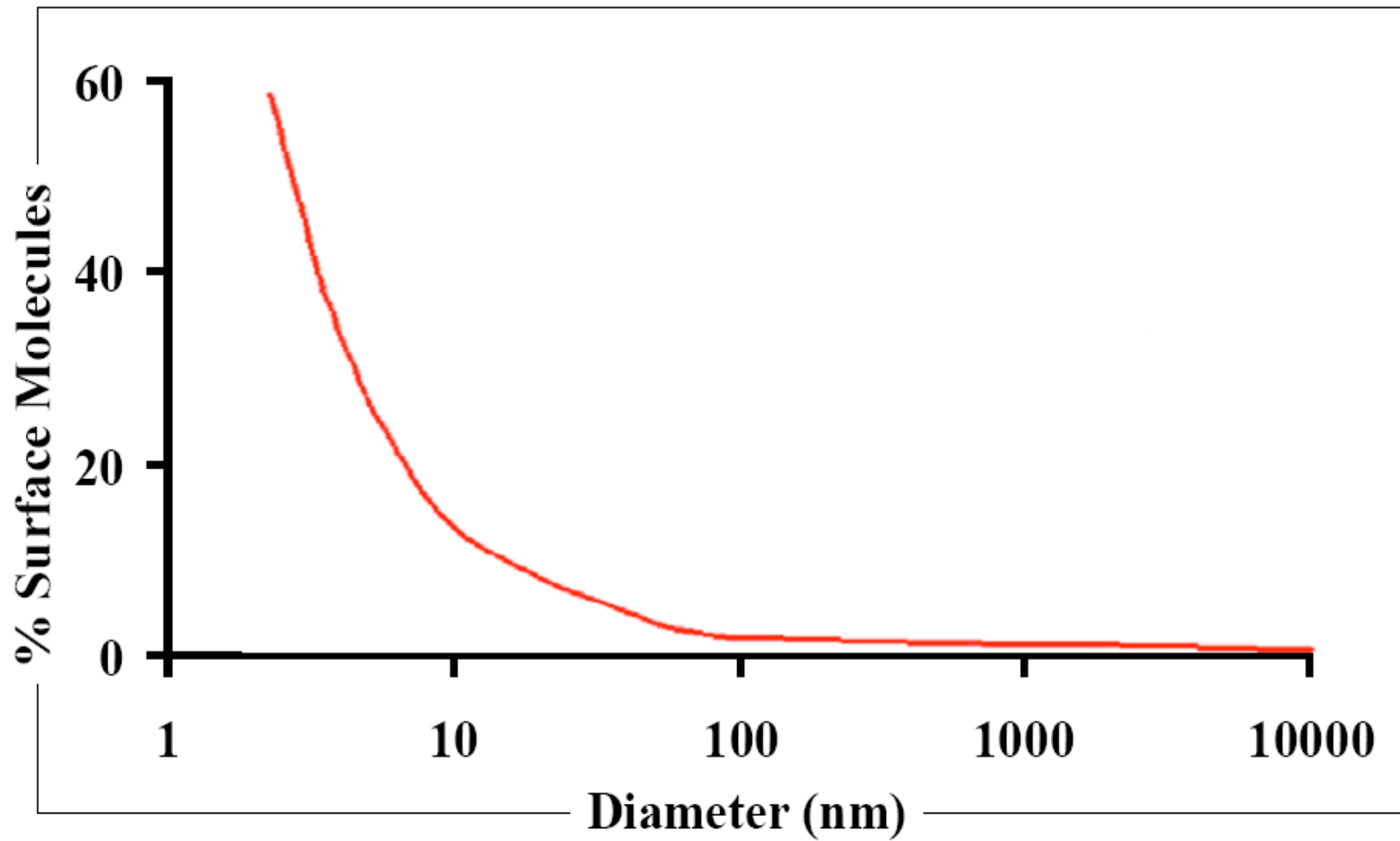
NP trafficking across lung membrane

inhalation



Rapid translocation from surface

**Importance de la taille et de la
réactivité de surface dans la
toxicité**



Importance de la réactivité de surface dans la réponse inflammatoire induite par TiO₂ dans le poumon

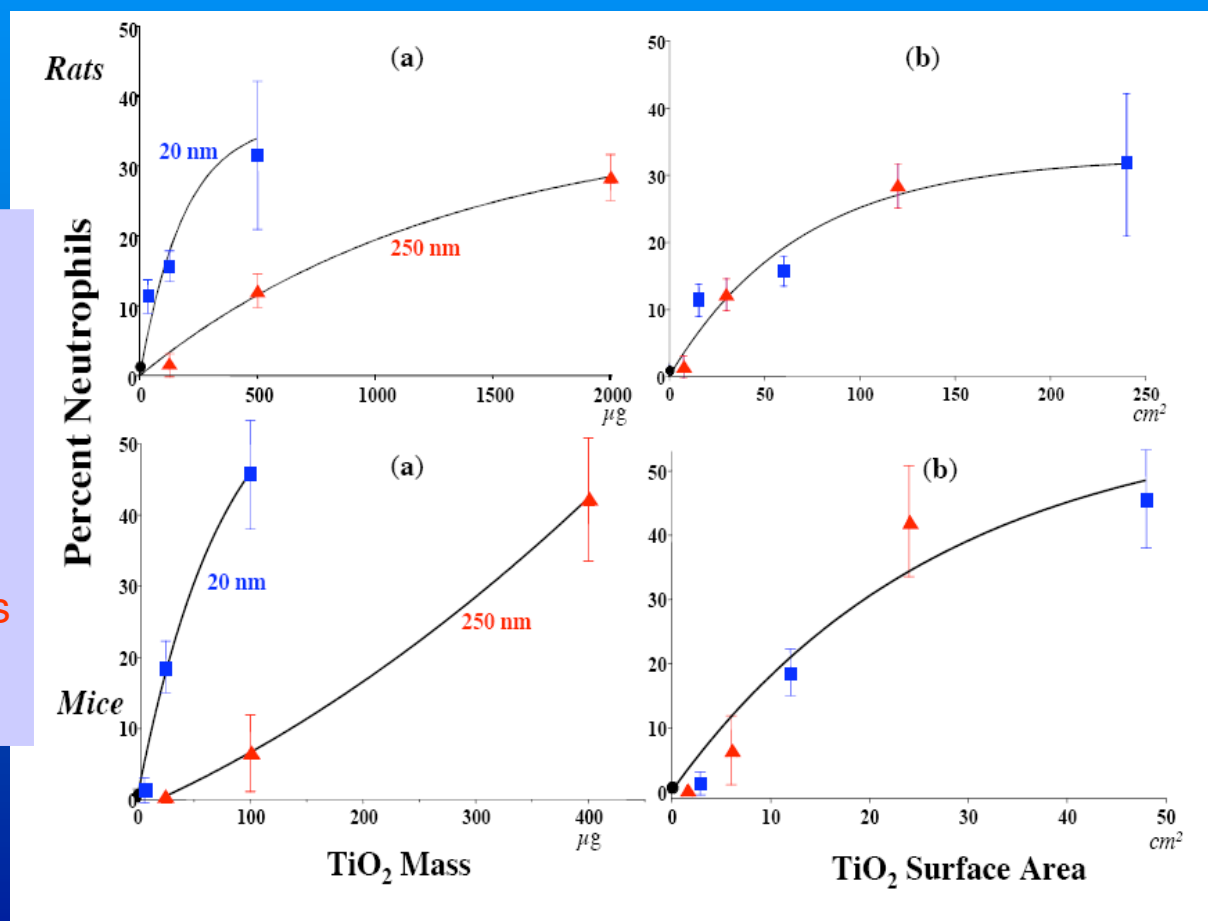
- Traitement chez le Rat: TiO₂ (anatase :20 -250 nm; Intratrachéale d'une masse identique)
- Altérations physiopathologiques : Inflammation plus importante pour TiO₂ 20nm

Indicateur d'inflammation :
% de PN dans LBA à 24h

a: dose exprimée en masse
b: dose exprimée en surface

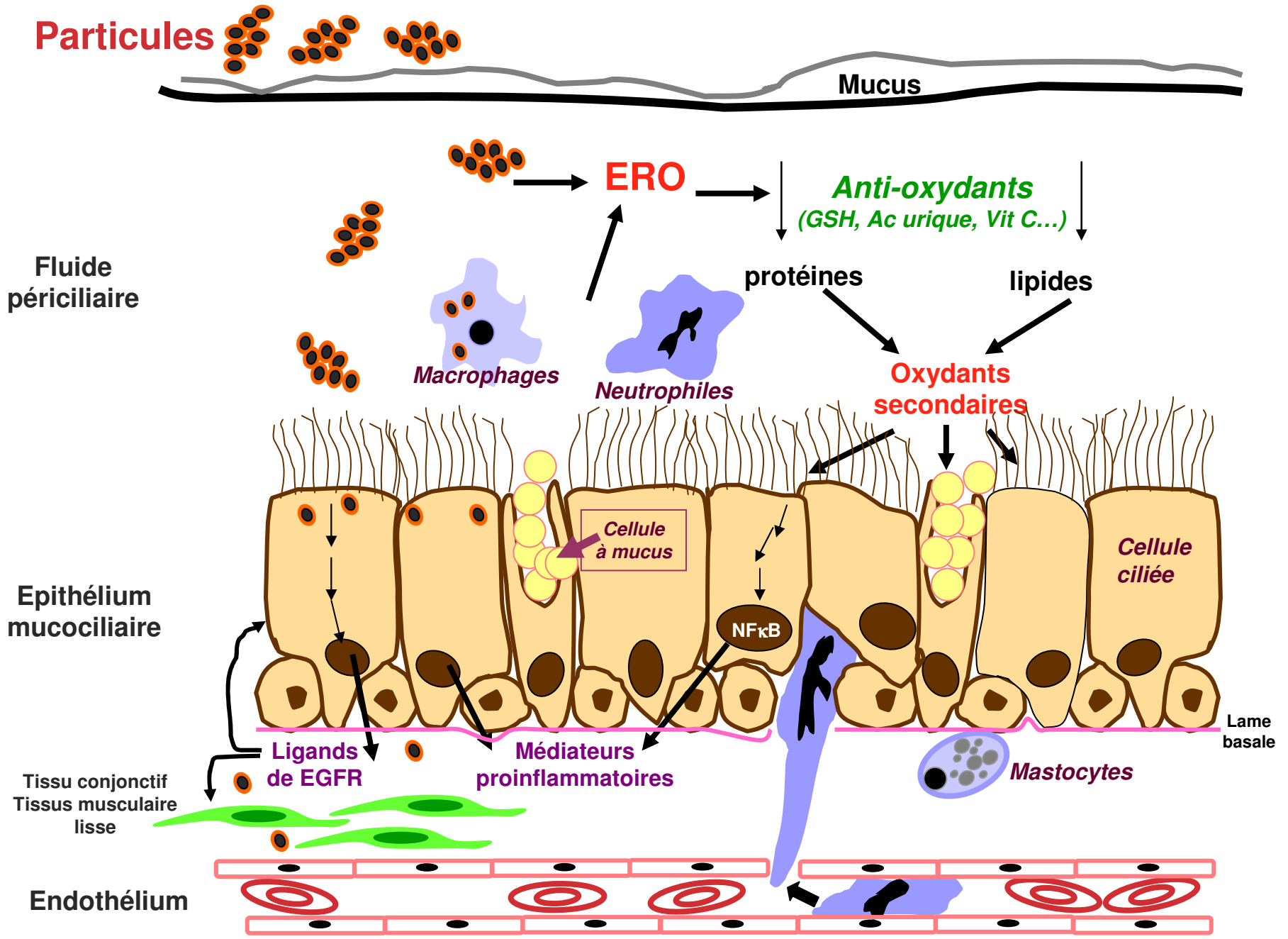
↪ surface = meilleur indicateur
dosimétrique pour particules
de même structure
chimique

Oberdörster 2000



Quels sont les mécanismes?

Importance du stress oxydant



Particules

Mucus

Fluide périciliaire

ERO

Anti-oxydants
(GSH, Ac urique, Vit C...)

protéines

lipides

Oxydants secondaires

Macrophages

Neutrophiles

Cellule à mucus

Cellule ciliée

Epithélium mucociliaire

Lame basale

Mastocytes

NFκB

Médiateurs proinflammatoires

Ligands de EGFR

Tissu conjonctif
Tissu musculaire lisse

Endothélium

Le titane est-il génotoxique?

- Tests de génotoxicité in vitro: lésions de l'ADN (cell. Hum.), micronoyaux (fibroblastes hamster)
- Génotoxicité dépendante de la taille, de la forme
 - Oxydation ADN : + pour forme anatase 10-20 nm; - pour forme anatase > 200 nm : + pour forme rutile 200 nm
 - Variable si surface hydrophile ou hydrophobe...

Exigences des tests conventionnels : « fortes doses »

TiO₂ : Cancéro cat 2B du CIRC en 2006

Faut-il réévaluer la toxicité des NP de TiO₂?

- **Rapport sur la sécurité des nanomatériaux utilisés en cosmétologie:**
 - « Les données expérimentales récentes sur les NP de TiO₂ nécessitent une réévaluation de risque »
- **Approuvé par le SCCP le 10 Juin 2007 et mis en consultation publique.**