

Les nanoparticules : existe-t-il un risque de neurotoxicité ?

Période : novembre 2010 à février 2011

Henri SCHROEDER

URAFPA, INRA UC340 – Nancy Université – Vandœuvre-lès-Nancy

Mots clés : Développement cérébral, Nanoparticules, Neurotoxicité, Placenta

De taille nanométrique, les nanoparticules présentent des propriétés particulières telles qu'un rapport surface/volume très élevé et une surface d'échanges augmentée (Linse *et al.*, 2007). Ces particules peuvent être d'origine naturelle ou non, et chargées ou non avec des constituants chimiques comme par exemple des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans le cas de particules de diesel (Srogi, 2007). Elles peuvent également relever de processus de fabrication spécifiques pour ensuite être incorporées dans des produits finis du fait des propriétés physicochimiques particulières de ces particules. On les retrouve ainsi dans de nombreux secteurs tels que ceux de l'environnement, de l'énergie, du textile, de la chimie, des cosmétiques, de la santé, de l'automobile ou du bâtiment. Leur taille très faible (<100 nm) fait qu'elles peuvent pénétrer profondément dans le tractus pulmonaire ou bien franchir la barrière cutanée, et gagner ainsi par voie systémique de nombreux organes comme le foie, le rein, la rate ou le cerveau (L'Azou *et al.*, 2008). La présence physique de ces particules au niveau de ces différents organes pose alors naturellement la question de leur toxicité à laquelle peu d'études ont été consacrées jusqu'à présent (Klaine *et al.*, 2008).

Récemment, une translocation des nanoparticules au niveau cérébral a été démontrée *via* la voie olfactive permettant à des concentrations non négligeables de particules d'être internalisées dans le tissu cérébral avec pour conséquence de possibles lésions tissulaires et des troubles neurocomportementaux (Wang *et al.*, 2008). Dès lors se pose la question de la neurotoxicité des nanoparticules tant chez des personnes pouvant être exposées dans le milieu de travail que dans la population générale qui, elle, peut être exposée aussi bien *via* les contaminations de l'environnement produites par les phénomènes de combustion que *via* le contact ou l'ingestion de produits manufacturés contenant ces particules. Enfin, des travaux récents ont souligné la capacité des nanoparticules à franchir la barrière placentaire (Wick *et al.*, 2010), posant la question des conséquences pour le développement neurocomportemental de l'enfant des effets que peuvent avoir ces particules sur la maturation du cerveau à une période critique de son développement.

Les nanoparticules modifient l'activité électrique mesurée dans des réseaux de neurones

Gramowski A, Flossdorf J, Bhattacharya K, Jonas L, Lantow M, Rahman Q, Schiffmann D, Weiss DG, Dopp E. Nanoparticles induce changes of the electrical activity of neuronal networks on microelectrode array neurochips. *Environ Health Perspect.* 2011; 118: 1363-1369.

Analyse

L'objectif de ce travail a été d'étudier les effets de l'application de nanoparticules sur l'activité électrique de neurones provenant du cortex frontal de souris et maintenus en culture. Trois types de nanoparticules ont été étudiés différenciant par leur taille et leur nature chimique. Il s'agit de particules de noir de carbone (diamètre = 55 nm), de particules d'oxyde de fer (Fe₂O₃, diamètre <100 nm) ou d'oxyde de titane (TiO₂, diamètre <100 nm).

Au plan technique, les cultures de neurones ont été obtenues en prélevant les cellules au niveau du cortex frontal d'embryons de souris prélevés lors du 15^e jour de gestation, en les mettant en suspension et en les cultivant sur un support adapté permettant l'enregistrement de l'activité électrique. Ce support est constitué d'une plaque de verre de 5 cm² de surface comportant en son centre une matrice d'enregistrement de 1 mm² contenant 64 électrodes composées de métaux conducteurs. Une activité

électrique spontanée peut être enregistrée dès le 4^e jour de culture, laquelle devient synchronisée après 4 semaines de culture. Enfin, une activité électrique stable, coordonnée et répondant à différents types de stimulation peut être enregistrée pendant plus de 6 mois après la mise en culture. La présence de nanoparticules au niveau cellulaire a été vérifiée par microscopie électronique⁽¹⁾ tandis que la production intracellulaire de radicaux libres dérivés de l'oxygène⁽²⁾ a été mesurée par cytométrie en flux⁽³⁾.

L'application de particules de noir de carbone a induit une réponse électrique dose-dépendante qui s'est traduite par une réduction de l'activité électrique à des concentrations comprises entre 0,03 et 30 µg/cm² suivie d'un accroissement de la même activité à des doses plus élevées (30 - 300 µg/cm²). Au plan structurel, la présence de ce type de particules a été montrée dans les cellules sans qu'il y ait pour autant des signes de souffrance cellulaire 24 h après l'exposition aux particules. Enfin, aucune modification de la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène n'a été observée avec ce type de particules.

Concernant les nanoparticules d'oxyde de fer, une réduction de l'activité électrique du réseau de neurones a été observée dès la concentration de 0,03 µg/cm², baisse dont l'amplitude a augmenté avec la concentration de nanoparticules testée. Vingt-quatre heures après le début de l'exposition, il a été observé que

des particules n'avaient pas pénétré dans la cellule et étaient restées localisées à l'extérieur accolées à la membrane tandis que d'autres ont été détectées à l'intérieur de la cellule selon un processus d'endocytose. Comme avec les particules de noir de carbone, celles-ci n'ont provoqué aucune modification de la production intracellulaire de radicaux libres dérivés de l'oxygène. Enfin, les effets constatés avec les nanoparticules de dioxyde de titane ont été beaucoup plus marqués par rapport aux 2 autres types de particules. Ainsi, une réduction drastique de l'activité électrique a été observée de manière dose-dépendante dès les faibles concentrations de particules ($0,03 - 1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) tandis qu'une augmentation significative de la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène a été constatée à des doses plus élevées ($>5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). Au plan de leur localisation, ces particules ont été observées aussi bien à l'intérieur de la cellule qu'au contact de la membrane sur sa face externe.

Au final, cette étude montre qu'une exposition aiguë de cultures de neurones à différents types de nanoparticules est à même de modifier la fonctionnalité des réseaux que ces cellules ont formés, posant la question de la neurotoxicité potentielle de ce nouveau type de contaminants.

Commentaire

Dans un contexte où les nanoparticules deviennent omniprésentes dans notre environnement et posent des questions en terme de sécurité environnementale, cette étude est sans doute l'une des toutes premières à mettre en évidence l'aptitude de cette nouvelle classe de contaminants à modifier l'activité électrique mesurée au sein de réseaux de neurones cultivés *in vitro*. Bien qu'obtenus dans un modèle de culture cellulaire, de tels résultats posent donc la question de la neurotoxicité potentielle des nanoparticules. Pour autant, des études se doivent d'être menées chez l'animal de manière à confirmer dans le contexte d'un organisme entier l'aptitude de ces particules à modifier la fonctionnalité cérébrale et peut-être le comportement qui en résulte.

Cette étude pose d'autant plus de questions sur la toxicité des nanoparticules que les doses les plus faibles utilisées ($<10 \text{ ng}/\text{cm}^2$, ce qui, selon les auteurs, correspond à des valeurs atmosphériques $<10 \text{ mg}/\text{m}^3$) se situent au niveau des valeurs limites d'exposition proposées pour les poussières et les fumées de soudage (INRS, 2009). Malgré tout, ces doses restent supérieures aux valeurs limites d'exposition proposées par le NIOSH en 2005 de $1,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ pour le dioxyde de titane fin, et $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ pour le dioxyde de titane ultrafin (diamètre des particules $<100 \text{ nm}$).

Une autre question que pose ce travail est celle des conséquences non plus d'une exposition aiguë mais d'une exposition chronique aux nanoparticules sur l'activité fonctionnelle cérébrale. Enfin, il est apparu que les modifications de l'activité électrique de ces neurones sont différentes selon la nature physico-chimique des particules testées permettant de fournir dès à présent des éléments susceptibles d'être pris en compte pour la génération de nouveaux types de particules présentant moins de risque potentiel pour la santé humaine.

Les nanoparticules à base d'argent modifient le développement des cellules neuronales issues de la lignée PC12

Powers CM, Badireddy AR, Ryde IT, Seidler FJ, Slotkin TA. Silver nanoparticles compromise neurodevelopment in PC12 cells: critical contributions of silver ions, particle size, coating, and composition. *Environ Health Perspect.* 2011; 119: 37-44.

Analyse

L'exposition de la population générale aux ions argentiques est de plus en plus courante du fait d'une utilisation accrue de nanoparticules à base d'argent dans de nombreuses préparations commerciales. Or, l'argent est un métal qui est connu pour être neurotoxique et pour s'accumuler dans le fœtus du fait d'un passage placentaire facilité.

Le but de ce travail a donc été d'évaluer la neurotoxicité potentielle d'une application de nanoparticules à base d'argent sur la différenciation en neurones de cellules issue d'une lignée neuronale, la lignée PC12⁽⁴⁾, en mesurant différents marqueurs relatifs à la réplication de l'ADN, au stress oxydatif, à la viabilité et à la différenciation cellulaire. Différentes propriétés des nanoparticules incluant le type de particules (particules de silice *versus* particules argentiques), la nature du revêtement des particules (citrate *versus* polyvinylpyrrolidone) ainsi que la taille (10, 25 ou 50 nm de diamètre) ont été évaluées en comparaison avec les effets de l'ion Ag⁺.

Sur des cellules PC12 non différenciées, les particules argentiques citratées ont induit des diminutions de la synthèse d'ADN, de la synthèse protéique, de la viabilité cellulaire et du contenu en ADN qui étaient significatives selon la concentration de particules appliquée (concentrations équivalentes à 1, 3, 10 ou 30 μM d'argent) sans provoquer de modifications du stress oxydatif. En comparaison, les variations induites par une concentration de 10 μM d'ions argentiques sont beaucoup plus importantes et s'accompagnent d'une peroxydation lipidique, signe de l'induction de la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène.

Sur des cellules différenciées, l'exposition aux nanoparticules a induit un stress oxydatif significatif aux concentrations de 10 et 30 μM qui était comparable à celle provoquée par les ions argentiques (10 μM), ainsi qu'une baisse de la viabilité cellulaire. Par ailleurs, les conséquences sur la synthèse d'ADN et des protéines sont restées limitées selon la dose étudiée et le temps de mesure considéré après l'exposition tandis qu'un retard dans la différenciation des cellules mesurée *via* l'activité de l'acétylcholinestérase⁽⁵⁾ a été observé avec la concentration de nanoparticules la plus élevée (30 μM d'argent). La comparaison des effets des caractéristiques de ces nanoparticules a montré que les 2 revêtements étudiés (citrate et polyvinylpyrrolidone) exercent globalement les mêmes effets que les tests aient été réalisés sur des cellules différenciées ou non, les particules de silice prises comme référence n'induisant aucune modification de ces mêmes cellules. De même, la polyvinylpyrrolidone testée seule n'a eu aucun effet sur les différents marqueurs cellulaires étudiés suggérant que ce sont les particules et les interactions entre les éléments qui les composent qui sont à l'origine de leur toxicité.

Au final, cette étude confirme que des nanoparticules à base d'argent peuvent altérer le développement de cellules de la lignée PC12. Pour autant, les effets exercés diffèrent en intensité de ceux induits par les ions argentiques appliqués seuls, suggérant une neurotoxicité plus modérée de ces particules par rapport à celle des ions argentiques pris isolément.

Commentaire

Ce travail est original en considérant le risque de neurotoxicité développementale des nanoparticules et en situant ce risque par rapport à celui mieux connu de l'exposition du cerveau en développement aux ions argentiques. Alors que la technologie des nanoparticules est également très utilisée dans le domaine pédiatrique (voir par exemple la revue publiée par Solomon et D'Souza (2011), peu de travaux ont été réalisés à l'heure actuelle quant à l'impact de ces particules sur le développement à court et à long terme du cerveau.

Ce travail s'appuie sur un modèle de culture de cellules qui est bien connu dans le domaine du développement cérébral, les résultats se devant d'être confirmés sur des modèles animaux présentant un niveau d'intégration supérieur. C'est ce que viennent de faire ces auteurs en publiant les résultats du même type d'exposition sur le développement de la larve du poisson zebrafish (voir la rubrique publications non analysées). Enfin, un autre aspect intéressant de ces travaux est la prise en compte du rôle des différents paramètres physicochimiques constitutifs des nanoparticules dans leur toxicité, soulignant ainsi que l'importance des combinaisons entre ces différents éléments dans l'induction du risque toxique de ces particules.

Une exposition à des nanoparticules de dioxyde de titane induit des troubles de l'apprentissage spatial ainsi qu'une neurotoxicité fonctionnelle chez la souris

Hu R, Gong X, Duan Y, Li N, Che Y, Cui Y, Zhou M, Liu C, Wang H, Hong F. Neurotoxicological effects and the impairment of spatial recognition memory in mice caused by exposure to TiO₂ nanoparticles. *Biomaterials*. 2010; 31: 8043-8050.

Analyse

Le but de ce travail a été de caractériser chez la souris les effets d'une administration intragastrique quotidienne de nanoparticules de dioxyde de titane pendant 2 mois sur le comportement d'apprentissage spatial dans un labyrinthe en Y⁽⁶⁾. Les animaux ont été ensuite sacrifiés et différents aspects de la physiologie cérébrale étudiés parmi lesquels les concentrations tissulaires de plusieurs éléments chimiques (sodium, potassium, fer, zinc...), les activités de plusieurs ATPases⁽⁷⁾, de l'acétylcholinestérase et d'une NO-synthase⁽⁸⁾, ainsi que les taux cérébraux de différents neurotransmetteurs⁽⁹⁾ comme l'adrénaline, la dopamine, la sérotonine, le glutamate, l'acétylcholine ou l'oxyde nitrique. Il est à noter que 3 concentrations de nanoparticules (5, 10 et 50 mg/kg) ont été étudiées avec lesquelles étaient corrélés les taux tissulaires de titane dans le cerveau, respectivement de

0,16 - 0,7 et 1,04 mg/g de tissu. Les résultats ont montré que l'exposition aux nanoparticules aux doses de 10 et 50 mg/kg a induit un trouble significatif des performances d'apprentissage, une baisse significative du poids du cerveau exprimé en pourcentage du poids corporel ainsi que des altérations de la structure histologique du tissu cérébral. Il est à noter que seul le cerveau présente une baisse de son poids qui s'intensifie avec la dose de nanoparticules administrée alors que ceux du foie, du rein ou de la rate augmentent. Par ailleurs, les nanoparticules ont provoqué un accroissement des concentrations intracérébrales de sodium et de calcium avec les doses de nanoparticules administrées ainsi que des augmentations de l'activité de l'acétylcholinestérase et de la NO-synthase et des concentrations intracérébrales de glutamate, d'acétylcholine et d'oxyde nitrique. À l'inverse, les autres électrolytes, l'activité des différentes ATPases étudiées ainsi que les concentrations des transmetteurs monoaminergiques étaient significativement diminués chez les animaux exposés aux nanoparticules par rapport aux témoins, et ce de manière dose-dépendante.

Ces travaux montrent donc que l'administration par voie orale de nanoparticules de dioxyde de titane est à même d'induire au niveau cérébral des troubles du métabolisme de base, de différents systèmes de neurotransmission avec comme corollaire des atteintes comportementales confirmant ainsi la toxicité potentielle de ce type de nanoparticules.

Commentaire

Ce travail fait partie des études animales récentes qui visent à étudier l'impact d'une exposition à des nanoparticules, ici le dioxyde de titane, sur différents aspects de la fonctionnalité cérébrale (métabolisme, neurotransmission et comportement). Le recours à la combinaison de ces différentes approches autour d'un modèle animal d'exposition est resté limité jusqu'à présent, sans doute pour des raisons de développement de modèle, et permet de mieux cerner les effets des nanoparticules sur le fonctionnement cérébral tout en évaluant les conséquences possibles sur le comportement. Il est également à noter que les particules ont été administrées par voie orale à des doses qui sont très largement inférieures à la dose létale 50 (DL₅₀) de 12 g/kg (OMS, 1969) et que des effets nerveux ont été observés, soulignant le potentiel neurotoxique de cette nouvelle forme de contamination même administrée par une voie on ne peut plus générale.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Alors que les nanoparticules sont de plus en plus présentes dans notre environnement et que leur capacité à atteindre le compartiment cérébral ne semble plus faire de doutes, peu de choses ont été publiées en ce qui concerne les effets de ces particules sur le fonctionnement du cerveau et le comportement. À l'instar des études rapportées dans cette note, les résultats publiés tant dans des modèles *in vitro* qu'*in vivo* indiquent que les nanoparticules peuvent être potentiellement toxiques pour le cerveau.

Ces premiers résultats laissent à penser que ce sont les interactions entre de nombreux paramètres définissant les particules (taille, nature chimique, revêtement, forme cristalline) qui sont à l'origine de cette toxicité et non un type de particules précis. L'existence de ces interactions suggère donc que les doses auxquelles les nanoparticules peuvent être toxiques varient certainement selon ces différents facteurs et fait que ces niveaux de doses toxiques restent à l'heure actuelle difficile à cerner. En dépit des travaux qui ont d'ores et déjà été menés et publiés, les connaissances actuelles sur la toxicité des nanoparticules restent insuffisantes et font que l'interprétation au plan du risque pour la santé humaine reste difficile à faire (Gwinn et Vallyathan, 2006; INRS, 2009).

De nombreux points restent donc à améliorer concernant le comportement des nanoparticules au sein des matrices constituant les nanomatériaux, la détection et la mesure des nanoparticules dans les milieux ainsi que leur biodisponibilité au niveau des différents organes dont le cerveau. Enfin, peu de choses ont été réalisées jusqu'à présent en ce qui concerne les populations vulnérables (femme enceinte, jeune enfant, personne âgée) dont la physiologie est modifiée les rendant sans aucun doute plus sensibles à la toxicité de ces produits.

Lexique

- (1) La microscopie électronique : il s'agit d'un type de microscope qui utilise un faisceau d'électrons pour illuminer l'échantillon qui en partie est transparente pour les électrons et pour l'autre partie les disperse. Une fois l'échantillon franchi, le faisceau d'électrons comporte des informations sur la structure de l'échantillon qui sont amplifiées par le système de lentilles du microscope. La microscopie électronique permet donc d'obtenir des images beaucoup plus agrandies (grossissement jusqu'à 2 millions de fois) et plus résolutive (moins de 100 picomètres) que la microscopie photonique qui est basée sur la transmission du rayonnement photonique de la lumière
- (2) Les radicaux libres dérivés de l'oxygène : en chimie, le terme radical désigne une entité chimique qui possède un ou plusieurs électrons célibataires. De ce fait, un radical présente une grande instabilité qui l'amène à réagir avec de nombreux composés dans des processus aspécifiques. Il possède donc une durée de vie très courte. En biologie, a été identifiée une classe spécifique de radicaux tous dérivés de l'oxygène. Produits à l'échelon cellulaire, ces radicaux sont pris en charge et neutralisés par des systèmes antioxydants intracellulaires. Dès lors, les radicaux libres dérivés de l'oxygène ne deviennent toxiques pour la cellule que lorsque ses capacités anti-oxydantes sont dépassées.
- (3) La cytométrie en flux : c'est une technique couramment utilisée en biologie cellulaire qui consiste à faire défiler des cellules à grande vitesse au travers du faisceau d'un rayon laser. La lumière réémise permet de collecter des informations relatives à la taille et la morphologie des cellules. Enfin, l'utilisation d'anticorps couplés à des sondes fluorescentes pouvant être excités par le rayon laser permet de recueillir des informations sur la présence des cibles de ces anticorps au niveau cellulaire. Certains appareils équipés de trieurs de cellules peuvent également permettre de séparer les différents types de cellules présents dans l'échantillon avant de les caractériser.
- (4) La lignée cellulaire de type PC12 : la lignée cellulaire PC12 est issue de cellules provenant d'un phéochromocytome de la médullosurrénale du rat. Cultivées en présence d'un facteur de croissance, le Nerve Growth Factor, ces cellules cessent de se diviser, forment des neurites et deviennent stimulables par voie électrique. Cette lignée cellulaire constitue donc un modèle qui est très largement utilisé pour étudier la régulation de la différenciation neuronale par rapport à la prolifération.
- (5) L'acétylcholinestérase : l'acétylcholinestérase est une enzyme de dégradation de l'acétylcholine qui permet au récepteur de revenir à son état de repos en hydrolysant ce neurotransmetteur. L'inhibition de cette enzyme aboutit à un excès de neurotransmetteur au niveau des récepteurs et à une hyperstimulation du système cholinergique. La neurotransmission cholinergique étant présente au niveau du contrôle de la contraction musculaire, de la commande autonome des grandes fonctions physiologiques et dans de nombreuses régions du cerveau, l'inhibition de cette enzyme peut se traduire par de nombreux symptômes que l'on retrouve dans le syndrome cholinergique, le glaucome ou la maladie d'Alzheimer.
- (6) Le labyrinthe en Y : ce labyrinthe est formé de 3 branches équidistantes qui sont disposées selon un Y. L'animal est laissé libre d'explorer les branches pendant une période donnée au cours de laquelle est révélé l'ordre dans lequel il visite les branches. Une bonne capacité d'apprentissage amène l'animal à explorer successivement 3 branches différentes sans retourner lors du choix de la 3^e branche dans l'une des 2 qu'il vient de visiter. S'il se trompe, l'animal fait une erreur. L'augmentation du nombre d'erreurs au cours du test indique alors une atteinte de la capacité de l'animal à mémoriser dans un délai de courte durée les branches qu'il vient de visiter.

- (7) Les ATPases : il s'agit d'une classe d'enzymes membranaires qui est liée au métabolisme énergétique de la cellule en hydrolysant ou synthétisant des molécules d'ATP (adénosinetriphosphate). Dans le même temps, ces enzymes sont capables de prendre en charge des ions et de leur faire franchir la membrane contre leur gradient de concentration. Il existe ainsi de nombreuses ATPases qui diffèrent selon les ions transportés. Leur rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie cellulaire en fait une classe de protéines ubiquitaires. Par exemple, la Na⁺/K⁺ ATPase est une enzyme clé du fonctionnement neuronal au repos en maintenant un déséquilibre ionique entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule, permettant ainsi l'existence d'une différence de potentiel dite de repos et par là même l'existence du potentiel d'action, signal qui est à la base de la communication neuronale.
- (8) Le NO et les NOSynthases : l'oxyde nitrique est un gaz qui joue un rôle important dans la signalisation cellulaire et intervient dans de nombreuses régulations physiologiques (par exemple, régulation de la pression artérielle et de la sécrétion d'insuline, rôle dans l'angiogenèse et dans la communication neuronale). Le NO est produit à partir d'un acide aminé, l'arginine, par des enzymes appelées les NO synthases, qui, au nombre de 3, participent à la communication neuronale, à la régulation du tonus vasculaire et à la réponse immunitaire.
- (9) Les neurotransmetteurs : ce sont des molécules chimiques qui sont à la base de la communication cellulaire entre les neurones et donc du fonctionnement cérébral. Les neurotransmetteurs sont fabriqués et stockés en vue de leur libération dans un neurone dit pré-synaptique. La génération de potentiels d'action au niveau de ce neurone va l'amener à libérer dans l'espace extracellulaire le neurotransmetteur qui va alors interagir avec des récepteurs spécifiques présents sur d'autres neurones dits post-synaptiques qui vont alors répondre au signal transmis en générant à leur tour des potentiels d'action et en libérant d'autres neurotransmetteurs.

Publications de référence

- Gwinn MR, Vallyathan V.** Nanoparticles: Health effects - Pros and cons. *Environ Health Perspect.* 2006; 114: 1818-1825.
- INRS** Rapport sur les nanomatériaux. 2009. <http://www.inrs.fr/dossiers/nanomateriaux.html>
- Klaine SJ, Alvarez PJJ, Batley GE et al.** Nanomaterials in the environment: Behavior, fate, bioavailability, and effects. *Environ Toxicol Chem.* 2008; 27: 1825-1851.
- L'Azou B, Jorly J, On D et al.** *In vitro* effects of nanoparticles on renal cells. *Part Fibre Toxicol.* 2008; 5: 22-26.
- Linse S, Cabaleiro-Lago C, Xue WF et al.** Nucleation of protein fibrillation by nanoparticles. *PNAS USA.* 2007; 104: 8691-8696
- Srogi K.** Monitoring of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons: a review. *Environ Chem Lett.* 2007; 5: 169-195.
- Wang J, Chen C, Liu Y et al.** Potential neurological lesion after nasal instillation of TiO₂ nanoparticles in the anatase and rutile crystal phases. *Toxicol Lett.* 2008; 183: 72-80.

Wick P, Malek A, Manser P et al. Barrier capacity of human placenta for nanosized materials. *Environ Health Perspect.* 2010; 118: 432-436.

Revue de la littérature

- Hu YL, Gao JQ.** Potential neurotoxicity of nanoparticles. *Intern J Pharm.* 2010; 394: 115-121.
- Oszlanczi G, Vezér T, Sárközi L et al.** Metal deposition and functional neurotoxicity in rats after 3-6 weeks nasal exposure by two physicochemical forms of manganese. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2010; 30: 121-126.
- Powers CM, Wrench N, Ryde IT et al.** Silver impairs neurodevelopment: Studies in PC12 cells. *Environ Health Perspect.* 2010; 118: 73-79.
- Powers CM, Yen J, Linney EA et al.** Silver exposure in developing zebrafish (*Danio rerio*): Persistent effects on larval behavior and survival. *Neurotoxicol Teratol.* 2010; 32: 391-397.
- Simkó M, Mattsson MO.** Risks from accidental exposures to engineered nanoparticles and neurological health effects: A critical review. *Part Fibre Toxicol.* 2010; 7: 42.
- Solomon M, D'Souza GM.** Recent progress in the therapeutic applications of nanotechnology. *Curr Opin Pediat.* 2011; 23: 215-220.
- Van Berlo D, Albrecht C, Knaapen AM et al.** Comparative evaluation of the effects of short-term inhalation exposure to diesel engine exhaust on rat lung and brain. *Arch Toxicol.* 2010; 84: 553-562.

Autres publications identifiées

- Wu J, Sun J, Xue Y.** Involvement of JNK and P53 activation in G2/M cell cycle arrest and apoptosis induced by titanium dioxide nanoparticles in neuron cells. *Toxicol Lett.* 2010; 199: 269-276.
- Dans cette étude, les auteurs ont étudié la toxicité d'une exposition de cellules de la lignée PC12 à des nanoparticules de dioxyde de titane au moyen de marqueurs cellulaires relatifs à la viabilité et à la différenciation cellulaire, au cycle cellulaire et à l'apoptose ainsi qu'à la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène. Le modèle d'exposition et les marqueurs analysés étant en partie les mêmes que dans la 2^e étude rapportée dans cette note, l'auteur a choisi de ne pas expertiser ce travail. Il est tout de même à noter que les résultats soulignent la toxicité potentielle de ces nanoparticules sur le développement de cette lignée cellulaire. Un autre aspect intéressant de l'étude a été la comparaison des effets de 2 formes cristallines de ces particules, suggérant une toxicité accrue de l'une des formes (l'anatase) par rapport à l'autre (le rutile).*
- Powers CM, Slotkin TA, Seidler FJ et al.** Silver nanoparticles alter zebrafish development and larval behavior: Distinct roles for particle size, coating and composition. *Neurotoxicol Teratol.* 2011, article sous presse.
- Ce travail a consisté à exposer des larves de zebrafish à des nanoparticules argentiques au cours des 5 jours suivant la fécondation de manière à étudier la toxicité d'une telle*

exposition sur le développement neurocomportemental des larves. Comme dans la 2^e publication rapportée dans cette note, les auteurs ont également analysé les effets de plusieurs paramètres de ces particules (nature du revêtement : citrate versus polyvinylpyrrolidone, taille des particules : 10, 25 ou 50 nm de diamètre) sur le développement des larves. De même que dans les études *in vitro* rapportées par ailleurs, les résultats montrent que les nanoparticules argentiques affectent de manière variable selon la taille et la nature du revêtement la viabilité, la morphologie et le comportement locomoteur des larves, confirmant que la neurotoxicité des nanoparticules à base d'argent dépend d'autres facteurs que de la seule biodisponibilité des ions argentiques. Cet article n'a pas été rapporté car il vient seulement d'être référencé dans les bases de données, le texte intégral n'étant pas encore accessible en ligne (article sous presse).

Oszlanczi G, Vezér T, Sárközi L et al. Functional neurotoxicity of Mn-nanoparticles in rats. *Ecotoxicol Environ Safety*. 2010 ; 73: 2004-2009.

Ce travail récent mené *in vivo* a consisté à étudier les effets d'une exposition quotidienne par voie intra-trachéale de nanoparticules de manganèse (diamètre 23 nm) aux doses de 2,63 et 5,26 mg manganèse/kg pendant 3, 6 ou 9 semaines sur le comportement d'exploration mesuré dans un open-field ainsi que sur l'activité électrique corticale chez le rat adulte. Les résultats ont montré des signes comportementaux et fonctionnels de la toxicité de l'exposition à ces particules après 9 semaines d'exposition, suggérant le potentiel neurotoxique de l'inhalation chronique de nanoparticules. Cet article n'a pas été retenu pour évaluation par l'auteur de la note car elle met en œuvre des approches qui sont du même ordre que celles développées dans la 3^e publication rapportée (Hu et al., 2010). Seules la voie d'exposition et la nature des nanoparticules incriminées constituent des éléments de différence entre ces 2 études.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Cerveau, Développement cérébral, Humain, Nanoparticules, Neurodégénérescence, Toxicité.