

Les approches alternatives *in silico* pour la prédiction des risques liés aux nanomatériaux manufacturés

Période : septembre 2015 à novembre 2015

Adeline TARANTINI | adeline.tarantini@cea.fr

(a) Université Grenoble Alpes, (b) CEA Grenoble - Laboratoire des lésions des acides nucléiques (LAN) - Grenoble – France et Université Aix-Marseille (AMU), CNRS, IRD - Centre de recherche et d'enseignement de géosciences de l'environnement - Aix-en-Provence - France

Mots clés : algorithmes, environnement, évaluation du risque, nanoinformatique, nanomatériaux manufacturés, modélisation, physico-chimie, santé, systèmes

Les nanotechnologies offrent des perspectives d'innovations pouvant répondre à des enjeux sociétaux et économiques majeurs. Cependant elles présentent également des risques potentiels pour la santé et l'environnement difficiles à évaluer à l'heure actuelle [1]. Ces difficultés relèvent à la fois d'incertitudes concernant les effets (éco)toxicologiques et des nanomatériaux manufacturés (NMs) d'une part, et des niveaux d'exposition d'autre part [2]. En effet, compte tenu de la diversité importante des NMs et des paramètres physico-chimiques susceptibles de modifier leur comportement et leur toxicité (taille, forme...), une étude de leurs dangers au cas par cas conduirait à un nombre de tests démesuré. Pour limiter le nombre de ces tests, des méthodes comme le groupement de NMs selon des propriétés communes ou les modèles QSAR*[3,4] sont mis en œuvre. Cependant, dans le contexte d'incertitudes concernant certaines données scientifiques, ces méthodes s'avèrent insuffisantes et des méthodologies alternatives doivent être proposées [5][6]. Dans ce but, les deux études sélectionnées proposent des méthodologies originales, intégrant à la fois les propriétés physico-chimiques des NMs mais également celles du/des système(s) avec le(s)quels ils interagissent et qui sont susceptibles de transformer ces matériaux, tout au long de leur cycle de vie. La première approche est basée sur la définition d'essais fonctionnels pour renseigner des modèles, tandis que la deuxième s'appuie sur une approche « système de systèmes* ».

Une stratégie basée sur les tests fonctionnels* pour prévoir les risques liés aux nanomatériaux

Hendren CO, Lowry GV, Unrine JM, Wiesner MR. A functional assay-based strategy for nanomaterial risk forecasting *Sci Total Environ.* 2015 ; 536:1029-37.

Résumé

Partant du constat que la prévision des risques liés aux NMs sur la seule base de leurs propriétés physico-chimiques est problématique, les auteurs de cette étude proposent d'utiliser des tests fonctionnels* décrits comme des tests simplifiés réalisés en laboratoire au sein de systèmes standardisés et bien caractérisés, représentatifs d'un environnement (ex : eau de mer artificielle, salive synthétique...etc). Par rapport à une stratégie reliant directement une propriété à un danger, le test fonctionnel est une étape intermédiaire, qui mesure dans un système donné un paramètre ayant une implication significative dans l'exposition ou le danger. Les auteurs identifient en particulier le taux de dissolution* d'un NM, et l'affinité de surface* comme des paramètres clés dictant le devenir des NMs dans l'environnement. Ces paramètres peuvent être mesurés par des tests fonctionnels simples, par exemple pour la dissolution, en ajoutant des nanoparticules dans une bassine d'eau représentative d'un milieu aquatique donné et en mesurant la quantité d'ions libérée au cours du temps.

A la fin, les valeurs obtenues pour ces paramètres permettront d'alimenter des modèles mathématiques à partir desquels il sera possible de prévoir le devenir, les effets et les risques potentiels du NM dans un environnement donné en fonction d'un scénario d'exposition donné. Cette stratégie implique i) d'avoir des protocoles qui permettent de distinguer les propriétés physico-chimiques intrinsèques* des NMs de leurs propriétés extrinsèques ou dépendantes du système [7] ii) d'adopter des systèmes de référence, c'est-à-dire des systèmes standardisés, représentatifs des systèmes environnementaux et biologiques avec lesquels les NMs interagissent ainsi que des critères minimum permettant de les caractériser (exemples de critères pour l'eau de mer artificielle : température, composition ionique et minérale) iii) un contexte théorique ou scénario (ex : application d'un NM sur le sol comme fongicide). Les données obtenues en appliquant les tests fonctionnels aux NMs de référence et des systèmes de référence seront ensuite comparées aux résultats issus de systèmes plus complexes. En prenant comme exemple le cas des nanoparticules d'argent qui seraient déversées soit dans le sol (scénario A), soit dans les eaux usées (scénario B), les auteurs montrent que la prévision du risque basée sur les paramètres de dissolution et d'affinité concorde bien avec les résultats expérimentaux obtenus par ailleurs en exposant un ver (*Caenorhabditis elegans*) à ces nanoparticules [8].

Commentaire

Cette approche originale propose d'étudier le devenir et les effets des NMs dans le contexte d'un système donné, de façon standardisée, en soulignant l'importance d'utiliser des systèmes de référence décrits avec un minimum de critères pour pouvoir comparer les études entre elles. Cette stratégie est toutefois limitée par les incertitudes scientifiques concernant les nanomatériaux. Elle suppose en effet d'être en mesure d'identifier les paramètres les plus pertinents pour la prédiction des risques. Elle suppose également que la communauté scientifique s'accorde sur des systèmes de référence, des protocoles de référence, des systèmes de mesure harmonisés, ce qui fait défaut actuellement. Néanmoins, l'utilisation des tests fonctionnels permet d'identifier des processus clés gouvernant l'interaction et le devenir des NMs afin d'en mesurer les paramètres au sein d'un système et alimenter des modèles de prédiction des risques. Cette approche contribue ainsi à orienter les stratégies de recherche. On devine ici tout l'intérêt des études en mésocosme^{*} comme outil permettant de mesurer ces paramètres clés dans un environnement contrôlé. Enfin, en filigrane, se dessine une discipline en pleine émergence : la nanoinformatique [9,10] qui est amenée à modifier en profondeur les processus d'évaluation des risques.

Une méthodologie scientifique intégrée pour évaluer les risques potentiels et l'incidence des nanomatériaux manufacturés

Tolaymat T, El Badawy A, Sequeira R, Genaidy A. An integrated science-based methodology to assess potential risks and implications of engineered nanomaterials. *J Hazard Mater.* 2015;298:270-81.

Résumé

Le développement durable est fondé sur trois piliers, trois systèmes interdépendants, qui sont la société, l'environnement et l'économie. Cette démarche nécessite d'évaluer les risques potentiels et les implications liés aux NMs, mais également les bénéfices attendus, et cela tout au long du cycle de vie du NM. Cependant, en matière d'évaluation des risques, les outils analytiques classiquement utilisés ne se focalisent généralement que sur un seul paramètre à la fois au sein de chaque pilier pris individuellement, et ne prennent pas en compte les interactions existantes entre eux. Dans ce contexte, les auteurs de cette étude proposent une méthodologie permettant d'évaluer les risques liés aux NMs de façon intégrée au sein du vaste système société-environnement-économie. Pour cela, ils proposent de structurer les systèmes société-environnement-économie en système de systèmes^{*} [11]. Dans cette représentation, il est possible d'évaluer les risques au sein de chaque système pris individuellement mais aussi d'établir les relations fonctionnelles et managériales existant entre ces différents systèmes interconnectés. Cette représentation dynamique permet ainsi d'établir les flux d'émission des NMs, leur devenir, leur transport depuis la source jusqu'au récepteur, c'est-à-dire tout au long du cycle de vie du NM. La méthodologie développée dans cette étude est basée sur deux phases qui sont, d'une part, une synthèse des

connaissances et d'autre part, une méthodologie d'algorithmes^{*} calculatoires. Dans la 1^{ère} phase, l'ensemble des connaissances sur les NMs sont synthétisées en suivant la trame de l'architecture système de systèmes. Cette phase est présentée sous la forme d'un arbre décisionnel^{*} et découpée en trois étapes qui découlent les unes des autres : la première étape synthétise les connaissances en matière d'émission des NMs, la 2^{ème} étape, le devenir et le transport des NMs dans les compartiments environnementaux et la 3^{ème}, le devenir et la toxicité des NMs pour les espèces biologiques. Chacune de ces étapes est formalisée de façon plus détaillée sous la forme de nouveaux arbres décisionnels qui étayent et alimentent l'arbre décisionnel général. Si cette approche permet de synthétiser l'ensemble des connaissances sur les NMs, elle permet également d'identifier les lacunes en matière de connaissances scientifiques du point de vue des risques liés aux NMs. Il est proposé de combler ces lacunes en utilisant les informations disponibles sur des NMs analogues ou des matériaux non nanométriques, avec un degré d'incertitude. Les informations synthétisées au cours de cette 1^{ère} phase constituent des variables d'entrée pour l'algorithme calculatoire destiné à quantifier les implications et les risques liés à l'exposition aux NMs. Etant donné la complexité des interactions entre les systèmes et les incertitudes scientifiques existantes, l'évaluation du risque nécessite de recourir au raisonnement approximatif^{*} qui consiste à raisonner avec de l'imperfection. Pour cela, l'approche calculatoire utilise, d'une part, des variables linguistiques^{*}, à défaut de variables numériques, pour caractériser les propriétés physico-chimiques des NMs et d'autre part, les algorithmes flous^{*} pour décrire des relations complexes. Pour les auteurs de cette étude, l'idée à plus long terme est de construire un outil d'aide à la décision qui guiderait les parties prenantes vers une production durable de NMs et de nanoproduits, c'est-à-dire des produits qui apportent des bénéfices (au-delà des gains économiques) et qui ne présentent aucun risque ou alors un risque minimum pour le système société-environnement-économie.

Commentaire

L'originalité de cette méthodologie réside dans la structuration des trois systèmes société-environnement-économie en système de systèmes, permettant d'évaluer les risques en tenant compte des interactions dynamiques existant entre ces systèmes. Par rapport aux méthodologies courantes, celle qui est proposée ici est adaptée à la fois pour les NMs bruts mais également pour les nanoproduits. Il faut également souligner la prise en compte non seulement des caractéristiques physico-chimiques des NMs, mais également des modes de transfert, des transformations environnementales et biologiques ainsi que des voies d'exposition. Cependant, cette méthodologie peut être limitée par la qualité des données scientifiques disponibles sur les NMs. En particulier, la question des critères de sélection des études scientifiques retenues pour la phase de synthèse des connaissances n'est pas clairement explicitée. De plus, on peut se demander comment sont prises en compte les incertitudes associées au risque lorsque celui-ci est exprimé par des variables linguistiques. Néanmoins, cette méthodologie a le mérite de prendre en compte dans sa

globalité et sa complexité la problématique des risques et à plus long terme des bénéfices attendus des NMs. A noter qu'au niveau européen le projet SUN* (The Sustainable Nanotechnologies project) financé par la Commission Européenne (EU FP7 research programme) a également pour objet la conception d'outils d'aide à la décision pour le développement durable des nanotechnologies.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces deux études illustrent l'intérêt d'utiliser des approches intégrées pour l'évaluation des risques liés aux NMs et l'aide à la décision, par rapport aux approches traditionnelles qui se focalisent généralement sur un seul paramètre. De plus, ces études soulignent l'apport des outils informatiques, et des algorithmes permettant de construire des modèles pour prévoir les risques mais également les bénéfices attendus des NMs. Les méthodologies proposées ne se substituent pas à l'expérimentation mais permettent de mettre en évidence les lacunes en matière de connaissances scientifiques et tentent de les combler en élaborant des tests simplifiés ou en utilisant une approche par raisonnement approximatif pour fournir de nouvelles informations pertinentes pour l'évaluation du risque en attendant que de nouvelles connaissances soient disponibles. La nanoinformatique apparaît ainsi comme une discipline à fort potentiel pour s'attaquer à la problématique environnement, santé et sécurité dans le domaine des nanotechnologies, laissant entrevoir la possibilité de collecter, organiser, partager des données, développer ou affiner des théories, des modèles ou des simulations. Il est attendu que ces méthodologies contribuent au développement de nanoproduits durables, c'est-à-dire des produits dont la valeur ajoutée est démontrée et qui ne posent pas de risque pour les constituants du système société-environnement-économie, que ce soit au niveau des procédés de fabrication, de l'utilisation des produits ou encore du recyclage et de la gestion des déchets.

GENERAL CONCLUSION

Both studies emphasize the interest of using integrated approaches to assess risks of nanomaterials and decision-support system in contrast with classic approaches which commonly focused on studying individual endpoints. In addition, these studies underline the contribution of computational tools and algorithms resulting in the construction of models for risks assessment as well as benefits perspectives. The methodologies while not replacing the need for measurement, allow overcoming gaps in knowledge by designing simple tests or applying the approximate reasoning approach to get relevant information for risk assessment until new knowledge is available. Nanoinformatics appears therefore as a promising field to address nano health, environment, safety issues, with the perspectives of amassing, organizing, sharing data, build or refine theories, models or simulations. These methodologies are expected to support nano-enabled product development, which means products with value added benefits and safe for the constituents of the society-environment-economy system at the levels of both manufacture processes, use, recycling and waste management.

Lexique

Affinité de surface : Valeur qui décrit la probabilité qu'une particule s'attache à une autre particule ou à une surface après être entrée en collision.

Algorithme : Utilisé en mathématique et en informatique, un algorithme est un processus composé d'un nombre infini d'opérations permettant de répondre à un problème.

Algorithmes flous : Séquence ordonnée d'instructions composée de propositions floues et d'énoncés conditionnels. L'exemple cité dans le texte est le suivant : si la chimie de surface est « légèrement élevée » ET que les caractéristiques physiques du matériaux sont qualifiées de « grand » ET SI la composition du matériau est « xxx » (inconnu) ALORS la réactivité de surface est « très élevée »

Arbre décisionnel : Outil d'aide à la décision représentant un ensemble de choix sous la forme graphique d'un arbre.

Mésocosme : Système expérimental qui simule des conditions aussi proches que possible de l'environnement tout en contrôlant un certain nombre de ces conditions.

Projet SUN : Sustainable Nanotechnologies project : <http://www.sun-fp7.eu/>

Propriété intrinsèque : Propriété inhérente au matériau, qui lui donne son identité par opposition à propriété extrinsèque qui constitue une propriété « acquise » sous l'effet de l'interaction avec un système

QSAR : De l'anglais *Quantitative structure-activity relationship* – (Relation quantitative entre la structure

et l'activité). Modèle qui vise à corréler les propriétés physico-chimiques d'une substance chimique à l'un des effets de cette substance (réactivité biologique, accumulation...)

Raisonnement approximatif : Mécanisme capable d'utiliser et de prendre en compte des connaissances imprécises, floues ou incertaines pour produire de nouvelles connaissances, à l'image du raisonnement humain.

Système de systèmes : Ensemble de systèmes autonomes interconnectés et coordonnés pour satisfaire une capacité ou des fonctions spécifiques que les systèmes autonomes ne pourraient réaliser.

Taux de dissolution : Mesure de la vitesse à laquelle un soluté, ou ici une nanoparticule, se dissout dans un solvant.

Tests fonctionnels : Ce sont des tests simples réalisés en laboratoires et dont le but est de quantifier des paramètres clés, qui permettront par la suite de prédire le comportement ou le devenir d'un NM dans l'environnement.

Variable linguistique : Variables dont les valeurs sont des mots (ex : élevé, faible, modéré etc...pour qualifier la réactivité de surface)

Publications de référence

1 Iavicoli I, Leso V, Ricciardi W, *et al.* Opportunities and challenges of nanotechnology in the green economy. *Environ Health* 2014;**13**:78.

2 Grieger KD, Hansen SF, Baun A. The known unknowns of nanomaterials: Describing and characterizing uncertainty within environmental, health and safety risks. *Nanotoxicology* 2009;**3**:222–33.

3 Winkler DA, Burden FR, Yan B, *et al.* Modelling and predicting the biological effects of nanomaterials. *SAR QSAR Environ Res* 2014;**25**:161–72.

4 Sayes C, Ivanov I. Comparative Study of Predictive Computational Models for Nanoparticle-Induced Cytotoxicity. *Risk Anal* 2010;**30**:1723–34.

5 Cohen Y, Rallo R, Liu R, *et al.* In Silico Analysis of Nanomaterials Hazard and Risk. *Acc Chem Res* 2013;**46**:802–12.

6 Som C, Nowack B, Krug HF, *et al.* Toward the Development of Decision Supporting Tools That Can Be Used for Safe Production and Use of Nanomaterials. *Acc Chem Res* 2013;**46**:863–72.

7 Lynch I, Weiss C, Valsami-Jones E. A strategy for grouping of nanomaterials based on key physico-chemical descriptors as a basis for safer-by-design NMs. *Nano Today* 2014;**9**:266–70.

8 Starnes DL, Urine JM, Starnes CP, *et al.* Impact of sulfidation on the bioavailability and toxicity of silver nanoparticles to *Caenorhabditis elegans*. *Environ Pollut* 2015;**196**:239–46.

9 Harper SL, Hutchison JE, Baker N, *et al.* Nanoinformatics workshop report: Current resources, community needs, and the proposal of a collaborative framework for data sharing and information integration. *Comput Sci Discov* 2013;**6**:014008.

10 Panneerselvam S, Choi S. Nanoinformatics: Emerging Databases and Available Tools. *Int J Mol Sci* 2014;**15**:7158–82.

11 Tolaymat T, El Badawy A, Sequeira R, *et al.* A system-of-systems approach as a broad and integrated paradigm for sustainable engineered nanomaterials. *Sci Total Environ* 2015;**511**:595–607.

Revue de la littérature parues en 2015

Fadel TR, Steevens JA, Thomas TA, *et al.* The challenges of nanotechnology risk management. *Nano Today* 2015;**10**:6–10. doi:10.1016/j.nantod.2014.09.008

Garduño-Balderas LG, Urrutia-Ortega IM, Medina-Reyes EI, *et al.* Difficulties in establishing regulations for engineered nanomaterials and considerations for policy makers: avoiding an unbalance between benefits and risks. *J Appl Toxicol* 2015;**35**:1073–85.

Hussain SM, Warheit DB, Ng SP, *et al.* At the Crossroads of Nanotoxicology in vitro: Past Achievements and Current Challenges. *Toxicol Sci* 2015;**147**:5–16.

Lewinski NA, McInnes BT. Using natural language processing techniques to inform research on nanotechnology. *Beilstein J Nanotechnol* 2015;**6**:1439–49.

Subramanian V, Semenzin E, Hristozov D, *et al.* Review of decision analytic tools for sustainable nanotechnology. *Environ Syst Decis* 2015;**35**:29–41.

Autres publications identifiées

Bates ME, Keisler JM, Zussblatt NP, *et al.* Balancing research and funding using value of information and portfolio tools for nanomaterial risk classification. *Nat Nanotechnol* Published Online First: 9 November 2015

Cette étude propose d'appliquer des méthodes communément utilisées pour des opérations de management et de finance dans le but de prioriser la recherche sur les risques liés aux NMs. L'idée est d'identifier les expérimentations qui permettent de réduire les incertitudes sur les dangers des NMs, au moindre coût. Ils prennent comme modèle d'étude les nanotubes de carbone multiparoies, nanoparticules d'argent et dioxyde de titane. En passant en revue les données de la littérature disponibles sur ces 3 NMs, des scores de dangers sont établis et des modèles probabilistes appliqués (simulation monte Carlo). Les auteurs définissent pour ces NMs, que les expérimentations portant sur la forme, le diamètre, la solubilité et la surface de réactivité sont celles ayant le plus de potentiel pour améliorer la classification des dangers au moindre coût.

Oomen AG, Bleeker EAJ, Bos PMJ, et al. Grouping and Read-Across Approaches for Risk Assessment of Nanomaterials. *Int J Environ Res Public Health* 2015;**12**:13415–34

Cet article présente différentes méthodes de groupement des NMS ainsi que des approches par croisement d'information avec d'autres matériaux nanométriques ou des matériaux non nanométriques afin de réduire le nombre de tests nécessaires dans l'approche cas par cas.

Quik JTK, de Klein JJM, Koelmans AA. Spatially explicit fate modelling of nanomaterials in natural waters. *Water Research* 2015;**80**:200–8

Les auteurs de cette étude proposent un modèle de prévision du devenir des NMs dans les milieux aquatiques, qui, par rapport aux modèles de bilans massiques utilisés jusqu'à présent tient compte de l'hétérogénéité de ces milieux. Par une simulation (nanoparticules d'argent et de cerium relargués dans la « rivière Dommel »), ils mettent en évidence que la composante spatiale du modèle permet de prévoir des pics de contamination dans la colonne d'eau et les sédiments. Ils démontrent sur la base de différents scénarios que la négligence de cette dimension spatiale conduit à une sous-estimation de la concentration locale en nanoparticules dans les sédiments.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt