



## Toxicologie des nanotubes de carbone

Nom du doctorant : Dan ELGRABLI – dan.elgrabli@ineris.fr

Thèse suivie à l'INERIS par : G. LACROIX (Direction des Risques Chroniques)

Directeur de thèse : J. BOCZKOWSKI (INSERM U700, Faculté Bichat)

### Contexte

La production mondiale de nanoparticules est en développement quasi exponentiel depuis la découverte des propriétés particulières de matériaux à l'échelle nanométrique. A cette échelle, ces propriétés sont dominées par celles des atomes et molécules de surface et sont souvent bien différentes de la substance d'origine. Ainsi, un métal relativement inerte peut devenir un catalyseur très efficace, des particules opaques peuvent devenir transparentes, etc. Les nanoparticules sont de fait de plus en plus utilisées en électronique, optique, pharmacie, chimie... d'où une probabilité non négligeable d'exposition des personnes à ces nouveaux matériaux dont les effets potentiels sur la santé sont mal connus.

L'étude des fractions les plus fines des particules atmosphériques est tout aussi importante et un peu plus avancée que celle des nanoparticules. Les résultats obtenus jusqu'à présent montrent une toxicité accrue par rapport aux particules de même composition chimique, mais de taille supérieure. La possibilité d'un phénomène similaire pour les nanoparticules fait qu'il est important d'obtenir rapidement des réponses sur leur toxicité. Une meilleure connaissance des mécanismes pathologiques mis en jeu, l'identification des propriétés physiques et/ou chimiques déterminant la toxicité des nanoparticules, ainsi que la mise au point de méthodes permettant l'évaluation des expositions sont nécessaires.

### Objectifs

Les objectifs spécifiques sont :

- 1/ mettre au point les conditions de dispersion des nanotubes ;
- 2/ déterminer les effets induits *in vivo* par les nanotubes de carbone en identifiant la biodistribution, la biopersistance de phénomènes anatomopathologiques, l'inflammation et l'apoptose au niveau pulmonaire.
- 3/ identifier les enzymes et les voies de signalisation cellulaire capables de conduire à l'élimination des nanotubes de carbone (*in vitro* ou *in vivo*).

### ÉTAT D'AVANCEMENT DE LA THESE

#### Mettre au point les conditions de dispersion des nanotubes

Nous avons mis au point une technique de dispersion des nanotubes de carbone simple, efficace et compatible avec les études *in vivo* et *in vitro*.

#### Déterminer les effets induits *in vivo* par les nanotubes de carbone

##### Objectifs

Mise en évidence de la présence de granulomes induits par le nanotube de carbone et étude de leur évolution à 6 mois.

Analyse de la distribution des nanotubes de carbone dans l'organisme suite à une instillation intratrachéale.

Recherche de la présence de phénomènes de type inflammation et stress oxydant.

##### Résultats

Les nanotubes utilisés au cours de l'étude *in vivo* proviennent de la société Aldrich (référence 636649). Il s'agit de nanotubes de carbone multi-feuillets (NTC), d'un diamètre de 20-50 nm, d'une épaisseur de 1-2 nm et d'une longueur de 0,5 à 2 µm. L'analyse des impuretés métalliques a été effectuée par ICP-Masse à l'Unité CHEN. Les résultats montrent que ce nanotube de carbone contient beaucoup de nickel (5513 µg/g). Ce métal a donc été utilisé pour tracer le nanotube dans l'organisme des rats.

##### Biodistribution

Le Ni des NTC est retrouvé dans les poumons et les ganglions à J1 et est éliminé des ganglions à J7. Ceci pourrait être dû au fait que les macrophages qui migrent vers les ganglions ont phagocyté les NTC.

Aucune présence de Ni n'a été détectée dans le foie, le rein et la rate.

##### Anatomopathologie

A la dose de 100 µg, les NTC induisent la formation de granulomes pulmonaires à J7.

##### Inflammation

Les NTC sont capables d'induire la synthèse de protéine et des ARNm de cytokines de l'inflammation telles que l'IL1-β, l'IL6 et l'IFN-γ. Ces cytokines permettent la communication intercellulaire et pourraient être à l'origine de la formation des granulomes induits par les NTC.

#### Identifier les enzymes et les voies de signalisation cellulaire capables de conduire à l'élimination des nanotubes de carbone

##### Objectifs

Mise en évidence *in vivo* et *in vitro* des enzymes permettant l'élimination des nanotubes de carbone des cellules pulmonaires.

Analyse *in vivo* et *in vitro* de la voie de signalisation cellulaire permettant l'induction des enzymes de l'élimination des nanotubes de carbone.

##### Résultats

Les premières expériences concernant cet objectif ont débuté en mars 2007 sur des cultures de lignées de macrophages et sur des coupes de poumons de rats.