

Le cerveau est-il à l'abri d'un impact d'une exposition à des nanomatériaux ?

Anna Bencsik

Unité Maladies Neurodégénératives (MND), Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES), 31 avenue Tony Garnier, 69364 Lyon Cedex 07, France

Auteur correspondant : Anna Bencsik, anna.bencsik@anses.fr

Reçu le 10 juillet 2014

Résumé – Le cerveau est un organe particulièrement vulnérable vis-à-vis de divers stress tels qu'une hypoxie, une infection, une lésion mécanique, une inflammation et possède à ce titre plusieurs types spécifiques de protection dont la barrière hémato-encéphalique (BHE). Les travaux accumulés ces dix dernières années dans le domaine de la nanotoxicologie sont rarement orientés vers l'étude d'un impact cérébral, cependant ils montrent l'incomplète efficacité des barrières protectrices du cerveau vis-à-vis des nanoparticules. En effet, le franchissement des diverses barrières biologiques a pu être mis en évidence pour plusieurs voies d'entrée et pour différents types de nanoparticules, confirmant que la taille nanométrique favorise un passage inter- et trans-cellulaire au sein d'un organisme entier. Ainsi la translocation neuronale peut être directe, comme depuis la fosse nasale où sont présentes les terminaisons nerveuses des neurones du bulbe olfactif, mais aussi indirecte après franchissement d'une première barrière, pulmonaire, cutanée, intestinale ; les nanoparticules gagnant la voie systémique peuvent alors atteindre secondairement le cerveau en traversant la BHE. Au-delà de ce constat, plusieurs questions se posent : quel est le destin de ces nanoparticules qui sont parvenues à atteindre le cerveau ? Sont-elles modifiées, sont-elles éliminées ou au contraire s'accumulent-elles ? Quels sont les effets sur le fonctionnement cérébral ? La littérature disponible permet de recenser l'induction de stress oxydant, d'inflammation, de mort par apoptose ou de modifications du niveau d'expression de certains neurotransmetteurs. De nombreuses questions restent en suspens : que se produit-il quand l'exposition est chronique ? Quel impact peut avoir une exposition *in utero* sur le développement du tissu cérébral ? Quelles sont les conséquences d'une exposition sur le long terme ? Existe-t-il des nanoparticules plus alarmantes ? Les nanoparticules de nature métallique pourraient avoir des effets plus délétères sur le système nerveux par leur capacité de modifier des conformations de protéines, menant ainsi à leur agrégation. Or il est admis que la plupart des maladies neuro-dégénératives sont généralement liées à l'agrégation anormale de protéines : peptide bêta-amyloïde qui forme les plaques typiques de la maladie d'Alzheimer, l'alpha-synucléine, principal constituant des corps de Lewy dans la maladie de Parkinson, ou même du prion de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ces constatations doivent conduire à la vigilance sur l'impact possible des nanoparticules sur le fonctionnement cérébral.

Mots clés : Nanoparticules / translocation neuronale / maladies neurodégénératives / exposition chronique

Abstract – Is the brain protected from the impact of nanomaterial exposure?

Beside natural and entropic nanoparticles (NPs), the engineered nanoparticles are now more and more present in many different industrial and medical applications. Notably, despite this fast development of the nanotechnologies, little is known about a possible impact on health and environment. Above all, the impact on human body and especially on the brain is not known. Among the possible ways of exposure to NPs, inhalation and ingestion are those probably the most effective to reach the brain.

Until recently the scientific literature on the subject was very poor, but looking back to the last 10 years scientific productions, it is now possible to identify critical elements that should help to evaluate how well the brain is spared from a potential NP impact. First we recall some properties that characterize the nervous system as compared to other peripheral organs. Then we review the possible ways of exposure that lead to efficient direct and indirect translocation to the brain, we describe some significant data that allow to show which cells and in which sub-cellular compartment NPs are detected. We propose to review the NPs parameters that could favor translocation to the brain. Then with several examples we report the different types of neurotoxicity that have been described until now. Finally we raise several questions that need to be seriously evaluated through new experiments in order to complete our knowledge on the precise impact of NPs on brain function.

Key words: Brain / nanoparticules / neurodegenerative diseases / chronic exposure / neuronal translocation

Introduction

Les nanomatériaux manufacturés connaissent un essor considérable car ils offrent des potentialités nouvelles susceptibles de lever des verrous technologiques aussi bien dans le secteur de la santé, de l'énergie, de l'environnement, du transport ou de la communication. De façon remarquable, en quasi une décennie les nanomatériaux manufacturés sont passés de la recherche à la commercialisation dans des domaines très diversifiés. Présents dans de nombreux produits couvrant divers secteurs tels que le bâtiment, l'automobile, l'emballage, la chimie, l'environnement, l'énergie, le bien-être, la cosmétologie, l'alimentation, le développement de l'usage de nanomatériaux est également remarquable pour ses applications médicales, en particulier dans le diagnostic, dans le traitement des cancers, l'imagerie moléculaire, la chirurgie, les dispositifs médicaux et l'ingénierie tissulaire. De nombreux dispositifs issus de la recherche en nanotechnologie sont en cours de développement et certains sont déjà commercialisés (Afsset, 2010; Anses, 2014). Cependant, à ce jour, les nanotechnologies soulèvent des interrogations d'ordre scientifique et sanitaire, notamment sur leur impact sur la santé et l'environnement. L'usage des nanomatériaux dans les produits courants cités ci-dessus conduisent à une exposition humaine par inhalation, ingestion, contact cutané ou encore une combinaison de ces voies. De façon notable, plusieurs travaux ont déjà pu identifier une atteinte des voies respiratoires ou cardio-vasculaires mais en revanche très peu d'études se sont intéressées au cerveau en dépit du fait qu'il soit une cible potentielle vis-à-vis d'un effet nanotoxique.

Le cerveau : un organe très protégé

En effet le cerveau est un organe unique, de par ses propriétés lui permettant d'assurer des fonctions

essentielles de traitement de l'information, il est aussi particulièrement vulnérable. Pour assurer les fonctions de traitement de l'information, le cerveau est constitué de cellules hautement spécialisées, les neurones, qui pour permettre la conduction électrique et chimique possèdent des prolongements cellulaires pouvant atteindre le mètre (axones), des propriétés membranaires uniques (richesse en lipides permettant la propagation de potentiels d'action) et expriment différentes molécules assurant le rôle de neurotransmission chimique. Ces propriétés supposent des nécessités métaboliques fortes. Ainsi pour une masse représentant environ 2 % du corps entier, le cerveau consomme près de 20 % de l'oxygène total, ce qui en fait un des organes les plus actifs sur le plan métabolique mais aussi un des plus sensibles à l'hypoxie. De plus, les neurones, qui ne représentent environ que 20 % des cellules totales du système nerveux central (SNC), sont dotés d'une capacité régénérative extrêmement limitée, constituant ainsi un autre critère de haute vulnérabilité à un effet toxique potentiel comparativement à d'autres organes. Les autres constituants cellulaires du SNC sont les cellules gliales au sein desquelles on distingue quatre grandes catégories. Les *cellules oligodendrocytaires*, majoritaires, assurent la myélinisation des prolongements neuronaux. Les *astrocytes* jouent un rôle prépondérant de soutien métabolique et de régulateur des fonctions neuronales normales, telles que la synaptogénèse ou la régulation de la transmission chimique au sein d'une synapse. Ils participent également aux réponses à des lésions cérébrales notamment par la réaction gliale qui se traduit par l'hypertrophie et la multiplication des astrocytes dans la région lésée. Les *cellules microgliales* ne sont pas d'origine neuro-ectodermique mais sont des cellules immunitaires résidentes qui ont migré jusqu'au cerveau au cours de l'embryogenèse. Présentes en conditions normales sous forme quiescente, elles peuvent être activées en quelques heures en

réaction à divers stress tels qu'une infection, une lésion mécanique, la pose d'un implant cérébral... Capables de se mouvoir au sein du cerveau, elles assurent également un rôle phagocytaire à l'image des macrophages. Véritables marqueurs d'un état inflammatoire du cerveau, elles sont également associées à des lésions neuronales, induites notamment en cas d'activation microgliale prolongée comme par exemple dans les maladies neurodégénératives. Enfin les *cellules épendymaires*, qui bordent les espaces ventriculaires remplis de liquide céphalo-rachidien (LCR), jouent un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie cérébrale en régulant le maintien de la barrière LCR/cerveau. Comparativement à d'autres organes, le cerveau est ainsi doté de plusieurs niveaux de protection. Au-delà des protections mécaniques constituées par la boîte crânienne, les trois méninges (dure-mère, arachnoïde et pie-mère) et le liquide céphalo-rachidien (LCR), le cerveau dispose d'une protection contre les agents xénobiotiques à travers l'existence de quatre zones de barrière sang/LCR/cerveau (méninges, vaisseaux du parenchyme cérébral, épendyme, plexus choroïdes). La plus connue est sans doute au sein des vaisseaux du parenchyme, la barrière hémato-encéphalique ou BHE. Pour assurer ses rôles de régulateur des flux de molécules entre le parenchyme et la circulation sanguine, éliminer les métabolites toxiques ou protéger l'encéphale contre les agents xénobiotiques, la BHE possède trois niveaux de barrière. Une barrière physique avec des vaisseaux non fenestrés, grâce à l'expression de jonctions intercellulaires, de protéines de jonctions serrées et de jonctions adhérentes au niveau des cellules de l'endothélium. Une barrière biochimique, avec l'expression de transporteurs spécialisés localisés de façon asymétrique au sein des cellules endothéliales et enfin une barrière enzymatique avec l'expression d'enzymes différentes dans les différents compartiments cellulaires constituant la BHE, les cellules endothéliales, les péricytes et les astrocytes (Abbott *et al.*, 2006).

Les nanoparticules peuvent-elles atteindre le cerveau ?

Les principales voies « naturelles » d'exposition aux nanoparticules (NP) chez l'Homme sont la voie respiratoire qui comprend la cavité nasale, la voie digestive et potentiellement la voie cutanée. Cependant cette dernière voie est sans doute la moins à risque vis-à-vis d'une atteinte cérébrale (Buzea *et al.*, 2007). En cas de succès de franchissement de ces premières barrières, pulmonaire, intestinale ou cutanée, les NP pourraient gagner la voie systémique, et secondairement le cerveau surtout si ces NP peuvent traverser la BHE. Cette observation souligne la nécessité

de considérer également l'atteinte du SNC au cours du développement. Par l'intermédiaire du placenta, le fœtus pourrait être exposé directement, d'autant plus aisément qu'à ce stade il est dépourvu de BHE.

Les articles publiés ces dernières années permettent d'identifier plusieurs arguments attestant la possibilité pour les nanoparticules d'atteindre le cerveau selon ces diverses voies d'exposition. Ainsi une première translocation neuronale est décrite par inhalation, depuis la cavité nasale vers le cerveau, *via* les prolongements neuronaux issus des bulbes olfactifs, directement accessibles depuis la fosse nasale. L'équipe d'Oberdörster a montré dès 2004 que des nanoparticules de ^{13}C d'environ 35 nm pouvaient être transportées directement depuis l'épithélium olfactif aux bulbes olfactifs *via* les prolongements neuronaux du nerf olfactif (Oberdörster *et al.*, 2004). Depuis, la démonstration s'est répétée pour d'autres types de nanoparticules, telles que celles d'oxyde de manganèse (Elder *et al.*, 2006) ou d'oxyde de fer (Wang B. *et al.*, 2007). Au cours d'une inhalation, un passage des NP au cerveau est également rapporté depuis le poumon (Oberdörster *et al.*, 2005). Dans ce cas, il semblerait que l'atteinte cérébrale résulte majoritairement d'une translocation secondaire qui repose sur le passage préalable de la barrière poumon/sang comme le démontre clairement la revue de Simko et Mattsson (2010). Cependant, un passage par les terminaisons nerveuses sensorielles présentes aussi bien au niveau des bronches, des bronchioles que des alvéoles pourraient également constituer une voie possible de translocation neuronale comme le suggèrent certaines études (Kreuter, 2001 ; Shimada *et al.*, 2006 ; Oberdörster *et al.*, 2009). De façon intéressante, la translocation au cerveau après inhalation a pu être mise en évidence pour des types variés de nanoparticules, d'argent, de dioxyde de titane (TiO_2), de dioxyde de manganèse, mais aussi de cuivre, d'iridium, de carbone ou de polystyrène et des tailles allant de 2 à 200 nm. Une voie annexe de translocation apparaît après l'exposition par inhalation avec la voie digestive. Cette voie est modélisée par des approches de type instillations intra-œsophagiennes, mais pour l'essentiel un passage des nanoparticules depuis le tractus digestif vers le cerveau a été démontré par des expositions directes *via* l'eau de boisson ou par du gavage (Wang J. *et al.*, 2007 ; Hu *et al.*, 2010 ; Wang *et al.*, 2013). Ces études suggèrent une atteinte cérébrale dose dépendante reposant sur un passage préalable des NP dans la circulation systémique. Bien que cela ne soit pas rapporté dans la littérature liée à la nanotoxicologie, il n'est pas impossible que les NP puissent être prises en charge par les terminaisons nerveuses très nombreuses tout le long du tractus digestif, et remonter selon un transport rétrograde au cerveau (Furness *et al.*, 2013). Quelle que soit la voie d'exposition

considérée, il semblerait que les NP puissent atteindre rapidement les vaisseaux sanguins, passant par transcytose à travers les cellules endothéliales (Ragnai *et al.*, 2011), pour rejoindre la circulation systémique. Une fois dans le sang, seules les NP de dimension inférieure à 4 à 6 nm pourraient passer en théorie entre les cellules endothéliales. En conséquence, vraisemblablement les NP passent à travers la BHE plutôt par transcytose (Sharma & Sharma, 2007; Zensi *et al.*, 2009). La translocation a pu être démontrée *in vivo* chez la souris après injection par voie intra-veineuse, les NP fonctionnalisées à l'aide de molécules d'Apo-E sont détectées dans les cellules endothéliales de la BHE dès 15 min après administration et dans les neurones 30 min après administration (Zensi *et al.*, 2009). De même *in vitro* les NP de TiO₂ sont détectées dans le compartiment endothélial puis astrocytaire (Brun *et al.*, 2012).

Les paramètres potentiellement déterminants

En se basant sur les principales études disponibles et notamment celles issues de la toxicologie, il est possible de tirer des éléments informatifs en ce qui concerne les paramètres des NP pouvant jouer un rôle dans la translocation neuronale. Même si les travaux ne se prêtent pas le plus souvent à des comparaisons aisées en raison de l'absence de description systématique et détaillée des caractéristiques des NP étudiées, il semble que la voie d'exposition constitue un premier élément majeur. À partir des études à court terme, il est possible de retenir l'idée générale selon laquelle l'inhalation est plus efficace que l'instillation intra-nasale, elle-même plus efficace qu'une injection intraveineuse. De façon remarquable, l'efficacité de la translocation neuronale va être inversement proportionnelle à la taille des NP en termes de diamètre moyen. De plus, l'influence de la taille paraît plus importante que celle de la charge des NP. La taille de NP qui rend plus efficace la translocation au cerveau semble être comprise entre 30 et 60 nm, mais elle dépend également de la voie d'entrée, comme l'indiquent les résultats d'instillations intra-nasales, plus efficaces pour des NP de quelques nanomètres seulement. La forme des NP pourrait jouer un rôle pour une translocation effective ainsi que l'indiquent les études d'impact sur le fonctionnement cérébral avec par exemple un effet plus délétère sur la BHE des nano-sphères que des nano-bâtons. Il est possible que ces effets soient reliés aux capacités différentes de recouvrement de ces NP par les biomolécules (corona) comme démontré pour les NP de titane dont les nanosphères sont qualitativement recouvertes de plus de protéines que les formes en nano-bâton ou nanotube (Deng *et al.*, 2009). Or à ce jour, il n'y a pas d'éléments

permettant de rapporter clairement une influence de la forme des NP sur la translocation. L'influence de la charge est également peu claire, sans doute liée au fait qu'une fois dans un milieu biologique les NP sont quasi instantanément recouvertes d'une corona; cette couronne protéique pourrait rapidement effacer un effet de charge. La grande variété de NP décrites comme pouvant être détectées dans le cerveau après diverses voies d'exposition, combinée avec l'absence d'éléments comparatifs complets sur la nature chimique des NP étudiées, ne permet pas de déterminer si le facteur de nature chimique des NP est un paramètre décisif dans la possibilité d'atteindre le cerveau. En revanche, la fonctionnalisation des NP par un « habillage » dirigé ou naturel (corona) des surfaces dans un milieu donné a une grande influence sur l'accès au cerveau depuis chacune des voies d'exposition possibles. Une revue récente (Yokel *et al.*, 2013), revisitant la littérature issue des travaux de nanomédecine, illustre bien cette influence pour l'exemple des NP métalliques. Ainsi des NP de taille très petite et de nature variée ne parviendront pas à atteindre le cerveau, en revanche des NP d'or de taille comprise entre 13 et 100 nm parviendront à l'atteindre en moins de 4h, à condition d'être fonctionnalisées au préalable à l'aide de molécules de polyéthylène-glycol (PEG). Ces travaux sont très utiles dans le domaine médical tant pour le développement de médicaments que d'outils diagnostics destinés à cibler le cerveau.

Localisation cellulaire et subcellulaire des NP

Une fois dans le cerveau où retrouve-t-on les NP ? Les études *in vitro* ont permis de mettre en évidence des NP dans des cellules neuronales, astrocytaires, microgliales mais *a priori* tous les types cellulaires du cerveau sont concernés. Une fois dans les neurones ou les cellules gliales, les NP pourraient être dirigées vers les lysosomes ou encore persister dans le cytoplasme, offrant la possibilité d'interagir avec les autres organelles. Les analyses en microscopie électronique révèlent la présence de NP dans le cytoplasme des cellules gliales et neuronales (Locht *et al.*, 2011; Haase *et al.*, 2012), dans les lysosomes d'astrocytes comme dans le cas des NP d'argent de 20 nm, mais aussi dans les vésicules des cellules microgliales pour les NP de TiO₂ (Long *et al.*, 2006), indiquant que certaines NP pourraient être prises en charge par les processus de dégradation cellulaire classiques. Plus rarement, les NP ont été décrites dans le noyau notamment pour des NP d'argent de 6 à 20 nm et des *quantum dots* (QD) de 5 nm (Lovric *et al.*, 2005). Ainsi, la localisation sub-cellulaire paraît fortement dépendante de la taille et du « *coating* » de surface de ces NP. Il n'y

a pas dans la littérature disponible actuellement, encore largement insuffisante, de description de NP dans le compartiment mitochondrial des cellules nerveuses. Mais, étant donné les phénomènes de stress oxydatif régulièrement rapportés en lien avec une exposition à des NP, il est très probable que les mitochondries puissent également héberger des NP.

Impact des NP sur le cerveau

Compte tenu de la présence avérée de NP dans les cellules nerveuses, on peut s'attendre à identifier des effets sur leur morphologie, leur fonctionnement, leur viabilité, qui, dans le contexte de vulnérabilité du SNC, prennent une dimension particulière. La revue de Simko et Mattsson (2010) fournit une bonne synthèse des indicateurs de neurotoxicité potentielle associée à une exposition à des NP. Et depuis, des éléments nouveaux confortent l'idée d'un panel large d'effets possibles. Ainsi des altérations morphologiques ont pu être rapportées *in vitro* (NP d'oxydes de fer et QD) mais aussi *in vivo* pour des NP de TiO₂. De même, une augmentation du stress oxydatif a pu être observée *in vitro* (TiO₂, QD) et *in vivo* (C60, ferritine, Ag, TiO₂, P25). *In vivo*, des NP de dioxyde de manganèse ou de titane induisent une inflammation cérébrale (Elder *et al.*, 2006; Sàrközi *et al.*, 2009) notamment par une activation des cellules microgliales du cerveau (Balvay *et al.*, 2012). Ces aspects sont très importants étant donné la haute sensibilité du SNC au stress oxydatif et à l'inflammation. De façon plus radicale, la possibilité d'une mort neuronale par apoptose a été rapportée *in vitro* et *in vivo*, spécialement dans un contexte d'exposition au cours du développement (Shimizu *et al.*, 2009; Liu *et al.*, 2010). Cette possibilité est particulièrement inquiétante pour le cerveau qui possède une capacité régénérative très limitée. De façon spécifique au cerveau, des altérations d'expression de neurotransmetteurs ont pu être identifiées *in vitro* et *in vivo* (Hussain *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2009). À titre d'exemple, des NP de TiO₂ sont capables de déréguler les systèmes monoaminergiques et sérotoninergiques (Hu *et al.*, 2010) chez la souris exposée par voie orale. Ces altérations peuvent être reliées à des anomalies comportementales traduites par une mémoire spatiale affectée, ou motrices avec une baisse significative de certaines performances locomotrices (Balvay *et al.*, 2012). *In silico*, il a été démontré que des NP ont la propriété d'accélérer l'agrégation de certaines protéines telles que la protéine β -amyloïde et plus récemment la protéine α -synucléine (Linse *et al.*, 2007; Alvarez *et al.*, 2013). Or, l'accumulation de ces protéines fibrillaires agrégées est une caractéristique des maladies neurodégénératives humaines telles que la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson. Dans ce

contexte, un impact possible des NP sur le fonctionnement cérébral pourrait être une induction ou une accélération de la genèse de ces protéinopathies humaines. L'effet induit pourrait être dépendant de la taille et de la concentration des NP comme l'indiquent les données sur les NP d'or de 10 nm de diamètre capables d'augmenter de trois fois la vitesse normale d'agrégation de l'alpha synucléine et ce à des concentrations aussi faibles que 20 nM (Alvarez *et al.*, 2013).

Devenir des NP dans le cerveau

Les études disponibles à l'heure actuelle ne permettent pas de répondre à la question complexe de la prise en charge des NP. Sont-elles modifiées, éliminées ou au contraire s'accumulent-elles dans le SNC? Le fait que certaines NP comme le TiO₂ ont pu être détectées dans les vésicules des cellules microgliales laisse penser que le cerveau est capable de mettre en œuvre des systèmes d'élimination, mais pour autant, sur le long terme en particulier, il n'y a pas d'indices sur la réelle capacité des cellules nerveuses d'éliminer les NP. Des arguments récents plaident plutôt en faveur d'une accumulation des NP avec le temps. Ainsi, une persistance intracérébrale de nanotubes de carbone multi-parois, observée à 336 jours après une exposition unique conduite chez la souris par voie aérosol à raison de 5 mg/m³ et durant 5 h, souligne les limites des voies de dégradation dans le cerveau et pose la question des conséquences qu'aurait eue une exposition chronique (Mercer *et al.*, 2013). Par ailleurs, il est fort probable que la nature des NP puisse également être un paramètre important dans la capacité du cerveau à éliminer ou au contraire à accumuler les NP. Ainsi, même si les données sont non exhaustives et les modèles peu comparables, les NP métalliques représentent sans doute un danger potentiel plus important pour le cerveau par leur tendance naturelle à s'accumuler au cours du temps. De façon intéressante, les métaux tels que le fer, le manganèse, le cuivre ou le zinc, sont en effet accumulés au cours du développement avec une spécificité régionale (Torahda *et al.*, 2004) qui s'accroît au cours du temps. Ce point est particulièrement à prendre en considération dans l'étude de l'impact des NP dans le cerveau, puisque des taux anormaux de métaux sont associés aux maladies neurodégénératives, et plus spécifiquement dans les populations neuronales affectées (Davies *et al.*, 2014).

Conclusion

Au bilan de cette revue sur l'impact potentiel des NP sur le fonctionnement cérébral, les études disponibles confirment que les NP peuvent atteindre le cerveau,

de façon directe ou indirecte. Les quantités détectées sont généralement très faibles par rapport aux autres organes, ce qui témoigne de l'efficacité des barrières physiologiques propres au SNC, mais les observations *in vivo* restent limitées et couvrent le plus souvent une période d'étude relativement courte. Au-delà de l'atteinte du tissu cérébral, il semblerait que les NP puissent s'accumuler au sein du SNC, en particulier pour les NP métalliques qui pourraient être à ce titre les plus délétères. Dans tous les cas, les connaissances sont largement insuffisantes en ce qui concerne les voies de métabolisation et d'élimination possibles des NP. L'induction de stress oxydant, d'inflammation cérébrale, et d'accélération d'agrégation de protéines fibrillaires plaide en faveur d'un impact possible sur les maladies neurodégénératives. Même s'il manque des données d'exposition chronique sur le long terme, cette hypothèse peut être soutenue par les travaux de l'équipe de Calderón-Garcidueñas qui accumulent des évidences de liens possibles entre des cas de maladies d'Alzheimer et de Parkinson, chez des individus jeunes avec une exposition chronique aux NP présents dans la pollution atmosphérique (Calderón-Garcidueñas *et al.*, 2013).

Ainsi au moment où l'usage des NP se généralise à travers différents domaines d'application, les travailleurs comme les consommateurs se trouvent de fait de plus en plus exposés et par de multiples voies. Dans un contexte d'exposition chronique, il convient d'évaluer de façon spécifique l'impact potentiel des NP sur le cerveau. Pour cela, sans attendre des études épidémiologiques, le recours à des modèles animaux reproduisant des scénarii d'exposition chronique prolongée devraient être mis en œuvre comme alternative pertinente et nécessaire pour apporter les éléments de compréhension du rôle possible des NP dans le développement des maladies neurodégénératives. En effet il serait dommage que les nombreux bénéfices attendus des nanotechnologies ne puissent pas s'appuyer sur de tels travaux contribuant à évaluer les risques potentiels pour la santé et l'environnement.

Références

- Abbott N.J., Rönnbäck L., Hansson E., Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7, 41–53.
- Afsset, Évaluation des risques liés aux nanomatériaux pour la population générale et pour l'environnement. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/104000168/0000.pdf> (2010).
- Anses, Avis et rapport de l'Anses relatifs à l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux – enjeux et mise à jour des connaissances. <http://tr.anses.fr/r5.aspx?GV1=URFK06L00000021V10045JB00028CXGJ&mpvrs=0005831A033CC3A6D> (2014).
- Alvarez Y.D., Fauerbach J.A., Pellegrotti J.V., Jares-Erijman E.A., Jovin T.M., Stefani F.D., Influence of gold nanoparticles on the kinetics of alpha-synuclein aggregation. *Nano Lett*, 2013, 13, 6156–6176.
- Balvay A., Thieriet N., Lakhdar L., Bencsik A. Comparative study of neurologic effects of nano-TiO₂ versus SiO₂ after direct intracerebral exposure in mice. *J Phys : Conf Ser*, 2013, 429, 012027.
- Brun E., Carrière M., Mabondzo A., *In vitro* evidence of dysregulation of blood-brain barrier function after acute and repeated/long-term exposure to TiO₂ nanoparticles. *Biomater*, 2012, 33, 886–896.
- Buzea C., Pacheco I.I., Robbie K., Nanomaterials and nanoparticles : sources and toxicity. *Biointerphases*, 2007, 2, 17–77.
- Calderón-Garcidueñas L., Franco-Lira M., Mora-Tiscareño A., Medina-Cortina H., Torres-Jardón R., Kavanaugh M., Early Alzheimer's and Parkinson's disease pathology in urban children: friend versus foe responses – it is time to face the evidence. *Biomed Res Int*, 2013, 161687. (doi: 10.1155/2013/161687)
- Davies K.M., Bohic S., Carmona A., Ortega R., Cottam V., Hare D.J., Finberg J.P., Reyes S., Halliday G.M., Mercer J.F., Double K.L., Copper pathology in vulnerable brain regions in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2014, 35, 858–866.
- Deng Z.J., Mortimer G., Schiller T., Musumeci A., Martin D., Minchin R.F., Differential plasma protein binding to metal oxide nanoparticles. *Nanotechnol*, 2009, 20, 455101.
- Elder A., Gelein R., Silva V., Feikert T., Opanashuk L., Carter J., Potter R., Maynard A., Ito Y., Finkelstein J., Oberdörster G., Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect*, 2006, 114, 1172–1178.
- Furness J.B., Rivera L.R., Cho H.J., Bravo D.M., Callaghan B., The gut as a sensory organ. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10, 729–740.
- Haase A., Rott S., Mantion A., Graf P., Plendl J., Thunemann A.F., Meier W.P., Taubert A., Luch A., Reiser G., Effects of silver nanoparticles on primary mixed neural cell cultures: uptake, oxidative stress and acute calcium responses. *Toxicol Sci*, 2012, 126, 457–468.
- 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. *Biomater*, 2010, 31, 8043–8050.
- Hussain S.M., Javorina A.K., Schrand A.M., Duhart H.M., Ali S.F., Schlager J.J., The interaction of manganese nanoparticles with PC-12 cells induces dopamine depletion. *Toxicol Sci*, 2006, 92, 456–463.
- Kreuter J., Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47, 65–81.
- Linse S., Cabaleiro-Lago C., Xue W.F., Lynch I., Lindman S., Thulin E., Radford S.E., Dawson K.A., Nucleation of protein fibrillation by nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104, 8691–8696.

- Liu H., Ma L., Zhao J., Liu J., Yan J., Ruan J., Hong F., Biochemical toxicity of nano-anatase TiO₂ particles in mice. *Biol Trace Elem Res*, 2009, 129, 170–180.
- Locht L.J., Pedersen M.Ø., Markholt S., Bibby B.M., Larsen A., Penkowa M., Stoltenberg M., Rungby J., Metallic silver fragments cause massive tissue loss in the mouse brain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2011, 109, 1–10.
- Long T.C., Saleh N., Tilton R.D., Lowry G.V., Veronesi B., Titanium dioxide (P25) produces reactive oxygen species in immortalized brain microglia (BV2): implications for nanoparticle neurotoxicity. *Environ Sci Technol*, 2006, 40, 4346–4352.
- Lovric J., Bazzi H.S., Cuie Y., Fortin G.R., Winnik F.M., Maysinger D., Differences in subcellular distribution and toxicity of green and red emitting CdTe quantum dots. *J Mol Med*, 2005, 83, 377–385.
- Mercer R., Scabilloni J.F., Hubbs A.F., Wang L., Batteli L.A., McKinney W., Castranova V., Porter D.W., Extrapulmonary transport of MWCNT following inhalation exposure. *Part Fibre Toxicol*, 2013, 10, 38.
- Oberdörster G., Sharp Z., Atudorei V., Elder A., Gelein R., Kreyling W., Cox C., Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhalation Toxicol*, 2004, 16, 437–445.
- Oberdörster G., Oberdörster E., Oberdörster J., Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect*, 2005, 113, 823–839.
- Oberdörster G., Elder A., Rinderknecht A., Nanoparticles and the brain: cause for concern? *J Nanosci Nanotechnol*, 2009, 9, 4996–5007.
- Ragnail M.N., Brown M., Ye D., Bramini M., Callanan S., Lynch I., Dawson K.A., Internal benchmarking of a human blood-brain barrier cell model for screening of nanoparticle uptake and transcytosis. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 77, 360–367.
- Sárközi L., Horváth E., Kónya Z., Kiricsi I., Szalay B., Vezér T., Papp A., Subacute intratracheal exposure of rats to manganese nanoparticles: behavioural, electrophysiological, and general toxicological effects. *Inhal Toxicol*, 2009, 21 suppl 1, 83–91.
- Sharma H.S., Sharma A., Nanoparticles aggravate heat stress induced cognitive deficits, blood-brain barrier disruption, edema formation and brain pathology. *Prog Brain Res*, 2007, 162, 245–273.
- Shimada A., Kawamura N., Okajima M., Kaewamatawong T., Inoue H., Morita T., Translocation pathway of the intratracheally instilled ultrafine particles from the lung into the blood circulation in the mouse. *Toxicol Pathol*, 2006, 34, 949–957.
- Shimizu M., Tainaka H., Oba T, Mizuo K, Umezawa M, Takeda K., Maternal exposure to nanoparticulate titanium dioxide during the prenatal period alters gene expression related to brain development in the mouse. *Part Fibre Toxicol*, 2009, 29, 6–20.
- Simkó M., Mattsson M.O., Risks from accidental exposures to engineered nanoparticles and neurological health effects: a critical review. *Part Fibre Toxicol*, 2010, 7, 7–42.
- Tarohda T., Yamamoto M., Amamo R., Regional distribution of manganese, iron, copper, and zinc in the rat brain during development. *Anal Bioanal Chem* 2004, 380, 240–246.
- Wang B., Feng W.Y., Wang M., Shi J.W., Zhang F., Ouyang H., Zhao Y.L., Chai Z.F., Huang Y.Y., Xie Y.N., Wang H.F., Wang J., Transport of intranasally instilled fine Fe₂O₃ particles into the brain: microdistribution, chemical states, and histopathological observation. *Biol Trace Elem Res*, 2007, 118, 233–243.
- Wang J., Zhou G., Chen C., Yu H., Wang T., Ma Y., Jia G., Gao Y., Li B., Sun J., Li Y., Jiao F., Zhao Y., Chai Z., Acute toxicity and bio-distribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. *Toxicol Lett*, 2007, 168, 176–185.
- Wang J., Rahman M.F., Duhart H.M., Newport G.D., Patterson T.A., Murdock R.C., Hussain S.M., Schlager J.J., Ali S.F., Expression changes of dopaminergic system-related genes in PC12 cells induced by manganese, silver, or copper nanoparticles. *Neurotoxicol*, 2009, 30, 926–933.
- Wang Y., Chen Z., Ba T., Pu J., Chen T, Song Y., Gu Y., Qian Q., Xu Y., Xiang K., Wang H., Jia G., Susceptibility of young and adult rats to the oral toxicity of titanium dioxide nanoparticles. *Small*, 2013, 9, 1742–1752.
- Yokel R., Grulke E., MacPhail R., Metal-based nanoparticle interactions with the nervous system: the challenge of the brain entry and the risk of retention in the organism. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2013, 5, 346–373.
- Zensi A., Begley D., Pontikis C., Legros C., Mihoreanu L., Wagner S., Büchel C., von Briesen H., Kreuter J., Albumin nanoparticles targeted with Apo-E. enter the CNS by transcytosis and are delivered to neurones. *J Control Release*, 2009, 137, 78–86.