

L'ORÉAL  
RECHERCHE

Nanotechnologies : le ton change...

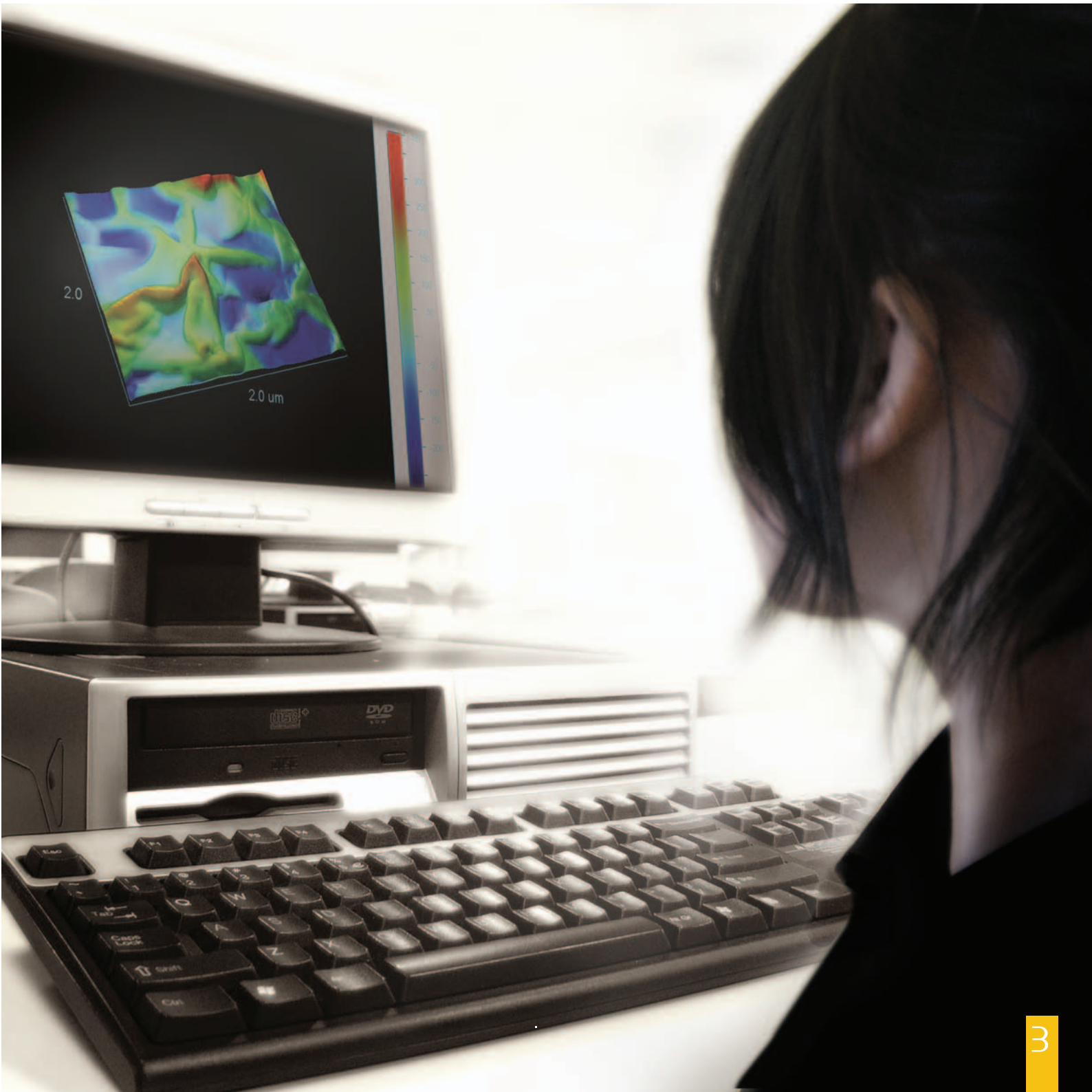
Nanotechnologies  
le ton change...

Au fur et à mesure que les techniques ont permis d'explorer et transformer la matière, à l'échelle moléculaire puis atomique, les scientifiques ont découvert des comportements et des propriétés inattendus. Ce fut l'explosion des semi-conducteurs, des technologies de l'information, du ciblage ou transport d'actifs, du diagnostic, de l'optique numérique .... Autant d'applications que l'on trouve dans la vie quotidienne.

Les années 80 ont accueilli avec euphorie cette révolution prometteuse, improprement baptisée « nanotechnology » pour indiquer l'ordre de grandeur des

objets concernés (le nanomètre) et se démarquer du « hightechnology » banalisé.

Mais la « poule aux œufs d'or » des nanotechnologies et son cortège de nanoparticules, nanoobjets, nanorobots, nanovecteurs, nanomatériaux ont réveillé de mauvais souvenirs. D'autres technologies telles que l'énergie nucléaire ou les OGM accueillies avec enthousiasme se sont avérées être à l'origine de problèmes insoupçonnés initialement. Alors sont apparus des détracteurs (ETC group au Canada, Friends of the Earth,...), des anti-progrès, des adeptes du principe de précaution avec un slogan « Nanotechnologies, attention danger ». Dans le monde entier, les articles de presse reflètent bien la dualité « promesse-risque ».



# L'inconnu

## fait peur

L'argument est simple : si la matière à l'échelle nanométrique a des propriétés complètement différentes qu'à l'échelle macroscopique, qu'en est-il de son interaction avec l'environnement et l'homme ? En d'autres termes, peut elle présenter un risque pour la santé ? Il n'y a aucune raison pour que la toxicité soit la même.

Facile alors de franchir le pas et de clamer ou publier « les nanoparticules sont tellement petites qu'elles pénètrent par la peau, par inhalation, par inges-

tion, et qu'on les retrouve dans le sang, le cerveau, les poumons,... ». D'autant plus facile que certaines études ont mis en évidence la toxicité de certains nanomatériaux par inhalation. Citons les fullerènes ou nanotubes de carbone, les nanoparticules de dioxyde de titane, de cuivre ou d'or,...



S'il est vrai que la nanotoxicité doit être regardée de très près, il est faux de tout ramener à la taille. De nombreuses équipes de chercheurs, physiciens, chimistes, biologistes, toxicologues, l'étudient très sérieusement. Les industriels des nanotechnologies en font de même dans une démarche responsable. Les institutions scientifiques ouvrent le débat (Royal Society à Londres, Center for Biological and Environmental Nanotechnology aux USA, International Council On Nanotechnology au niveau international, la Commission Européenne...), les autorités de santé internationales et les Ministères de la Santé et de L'Environnement ont aussi pris l'affaire très au sérieux en réunissant toutes les parties prenantes dans des groupes d'experts pour définir des protocoles d'évaluation de la toxicité adaptés.

De toutes les études sérieuses et rigoureuses, il ressort clairement que la taille n'est pas le seul facteur à prendre en compte. Il est même indissociable de la nature chimique, de l'environnement et du mode d'exposition aux nanoparticules. C'est l'ensemble de ces facteurs qu'il faut prendre en compte lors d'une évaluation du risque. En effet, la nanotoxicité doit tenir compte des propriétés singulières de la matière à l'état nanométrique, celles-là même qui, parce que nouvelles, ont déclenché une telle peur et phobie.

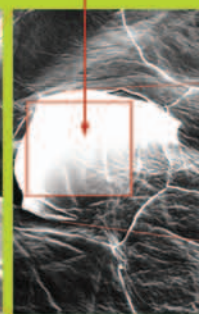
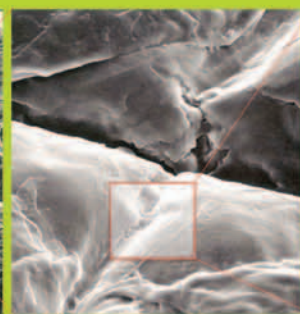
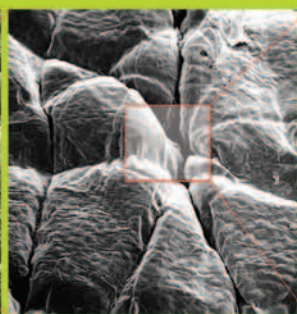
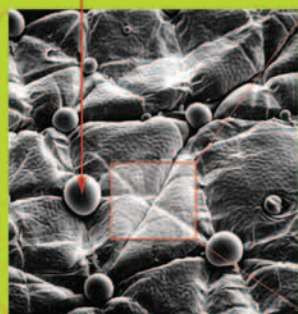


OEIL NU

# MICROSCOPE ELECTRONIQUE A BALAYAGE

La plus grosse  
de ces gouttes  
de sueur mesure  
250  $\mu\text{m}$

Le cornéocyte  
qui se soulève  
mesure  
25  $\mu\text{m}$



10 cm  
100 mm  
100 000  $\mu\text{m}$   
100 000 000 nm



1 mm



350  $\mu\text{m}$



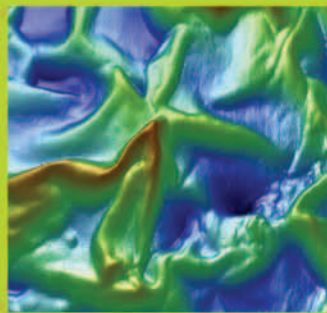
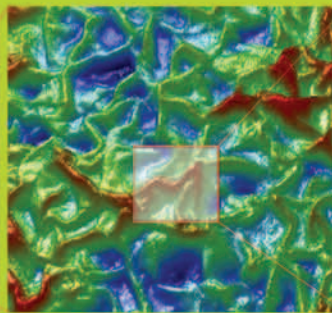
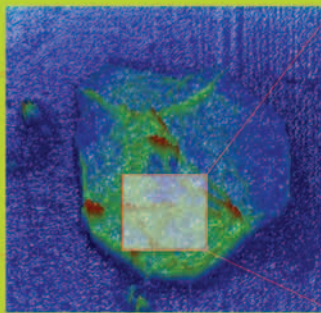
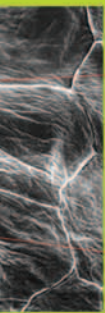
80  $\mu\text{m}$   
80 000 nm



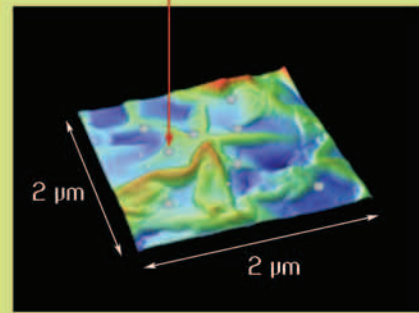
25  $\mu\text{m}$

# Entrez dans l

# MICROSCOPE A FORCE ATOMIQUE



Nanogouttes de  
100 et 50 nm



50 μm

5 μm  
5 000 nm

2 μm

e nanomonde

# Les fausses routes, les conclusions hâtives

Surprenant de lire dans Nanoletters, les travaux de Jörg Wörle-Knirsch de Karlsruhe sur les nanotubes de carbone qui, sur deux tests de toxicité cellulaire bien connus (MTT et WST) donnent des résultats contradictoires. De quoi inciter à la prudence et à un retour à certaines lois de physique.

La première, la loi de London, décrivant les forces d'attraction entre particules dispersées, établit que lorsque les particules sont très petites, elles ne peuvent

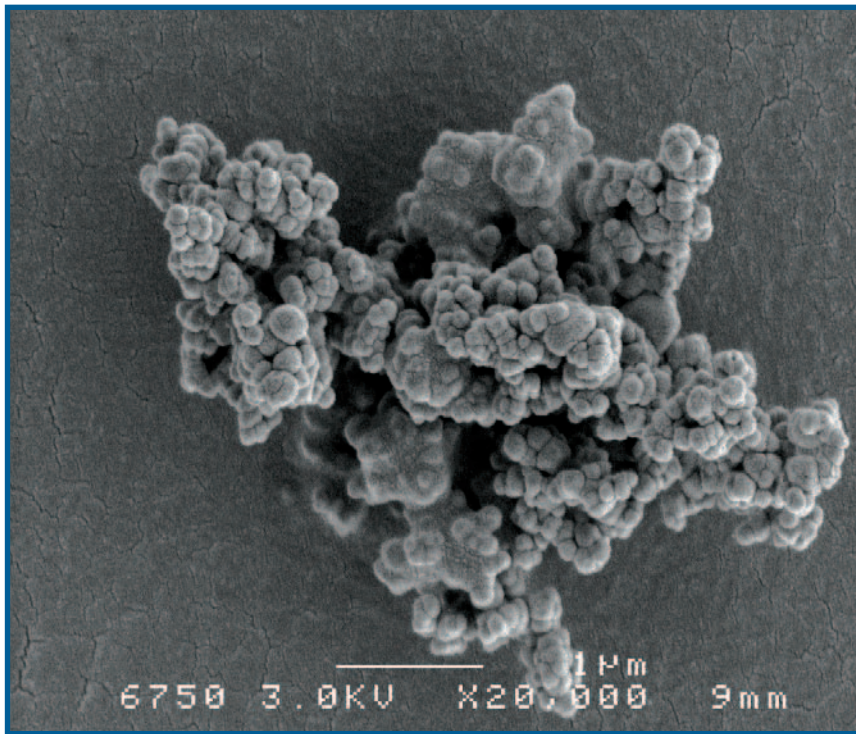
restées isolées. Les forces d'attraction sont telles qu'elles forment des agrégats de plus grande taille. (Exemple des émulsions qui se séparent en deux phases )

Deuxième loi, celle de la surface déployée. Plus les objets sont petits, plus la surface d'interaction est grande. Lorsqu'on broie un morceau de sucre, la surface de la poudre étalée est très supérieure à celle du morceau. Si l'on rapporte cette surface au poids, on conçoit aisément qu'une courbe de toxicité en fonction de la dose ramenée au poids soit faussée. C'est ainsi que certains ont conclu à une toxicité aigue des nanoparticules alors qu'elle est inchangée voire inférieure. Ainsi la silice,  $\text{SiO}_2$ , est plus toxique pour l'homme lorsqu'elle est de taille micro que de taille nano et l'alumine nano est plus toxique pour les plantes que la forme micro (sous forme nano elle inhibe la croissance des racines).



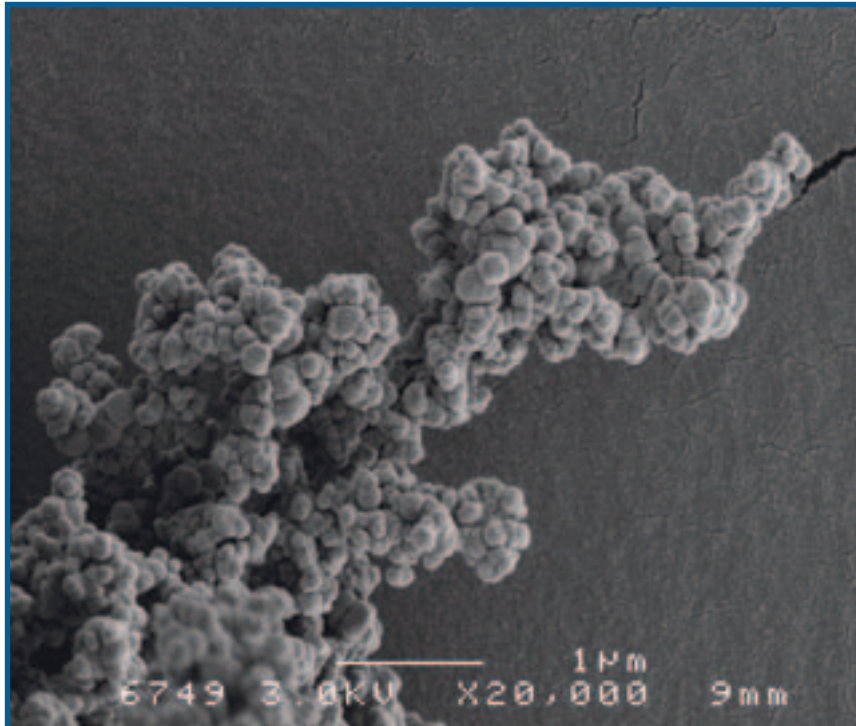


Lorsqu'on broie un morceau de sucre, la surface de la poudre étalée est très supérieure à celle du morceau



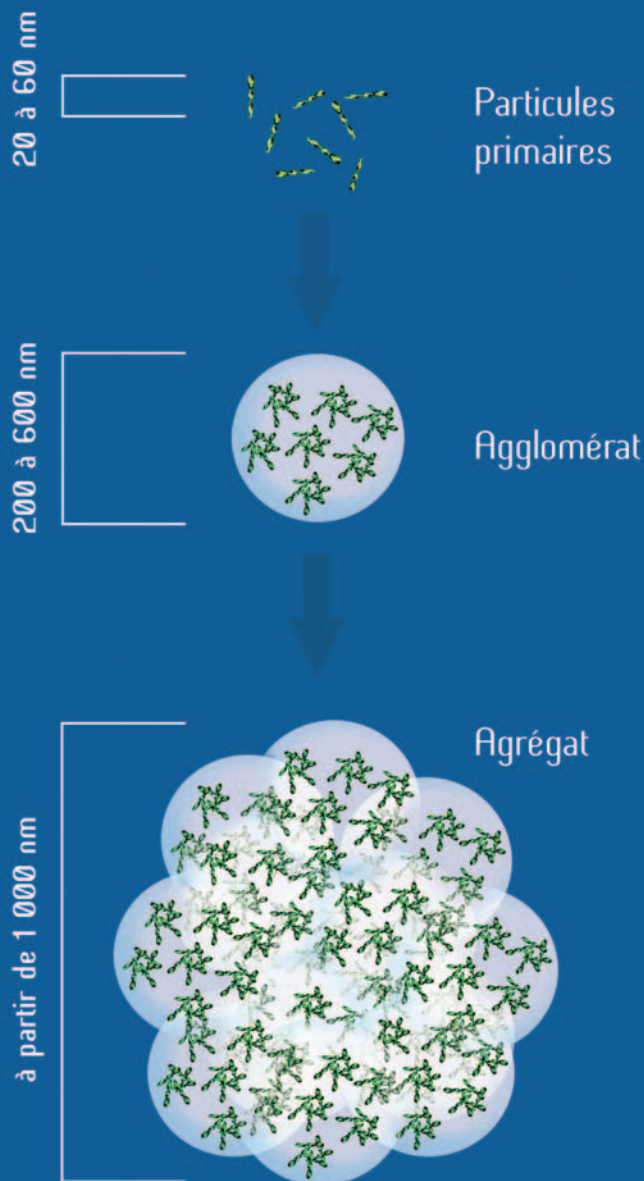
Les nanoparticules de  $\text{TiO}_2$  ont naturellement tendance à composer des agrégats.

Ici, vus en MEB, on voit clairement qu'aucune particule ne reste isolée.





## Formation d'agrégats



Prenons un matériau bien connu en cosmétique, le dioxyde de titane (TiO<sub>2</sub>), pigment minéral blanc, utilisé dans les produits solaires pour protéger des rayons ultra violets. Il est utilisé sous forme de nanopigments de 20 à 60 nm pour augmenter son pouvoir absorbant en augmentant la surface déployée. Des études conduites par la communauté scientifique indépendante, les industriels et les autorités de santé, ont montré :

1. que les nanopigments de TiO<sub>2</sub> ne restaient pas à l'état isolé mais formaient des agrégats de 200 à 600 nm, donc pas de pénétration dans la peau. C'est heureux pour un produit solaire qui doit protéger dès la surface.
2. que leur toxicité ne changeait pas en passant de la taille micro à la taille nano, lors d'une application topique. Le nano TiO<sub>2</sub> a donc été enregistré par les autorités de santé comme un filtre UV efficace et sûr. L'ensemble de la profession l'utilise.

Pour illustrer la subtilité des évaluations, on peut rappeler que le nano TiO<sub>2</sub> en poudre peut être faiblement toxique par inhalation à des doses très élevées. De là à conclure qu'il l'est lorsqu'il est inclus dans une formule cosmétique, il n'y a qu'un pas... mais c'est un faux pas.

Ces exemples montrent qu'il y a un besoin de comprendre et de redoubler d'exigence dans l'évaluation de la toxicité, mais il est faux de dire que, parce qu'elles sont très petites, les nanoparticules sont plus toxiques et qu'il faut les bannir, sous peine de se priver d'applications fantastiques et bénéfiques, pour la santé et l'environnement.

# Les grands moyens pour traquer les nano effets

Pour le nano  $\text{TiO}_2$  utilisé depuis plus de 20 ans pour protéger l'homme des dégâts induits par le soleil (cancers de la peau), L'Oréal a conduit les études de toxicité dans des conditions maximisant les risques, c'est-à-dire en empêchant la formation des agrégats pour être sûrs d'avoir une exposition aux nanoparticules isolées. Sur la peau, par application topique les résultats ont toujours été négatifs.  $\text{TiO}_2$  n'a jamais été retrouvé dans l'épiderme. Le nano  $\text{TiO}_2$  est même considéré aujourd'hui comme la référence négative pour les nano oxydes minéraux.

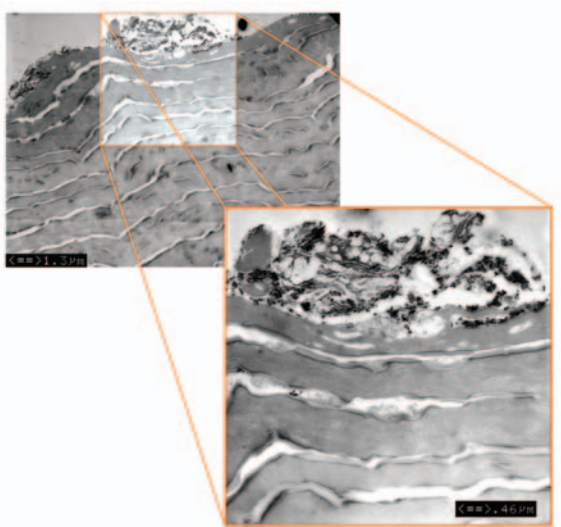
Parmi les autres applications des nanotechnologies par la cosmétique, il y a les nanoémulsions, c'est-à-dire des émulsions où la taille des gouttes de la phase huile et de

la phase eau a été réduite pour obtenir des produits transparents, non gras au toucher tout en préservant l'apport nutritif des huiles. Les nano gouttelettes ne sont pas plus toxiques que leurs grandes sœurs. Dans le même ordre d'idées, il est possible qu'un actif soit soluble dans l'une des phases (eau ou huile) mais fragile à l'air ou à la lumière. Dans ce cas, nous avons recours aux nanosomes ou aux nanocapsules, des objets de plus de 150 nanomètres qui libèrent l'actif à la surface de la peau car les enveloppes de protection sont écrasées par les doigts à l'application. Encore une fois, l'éventuelle

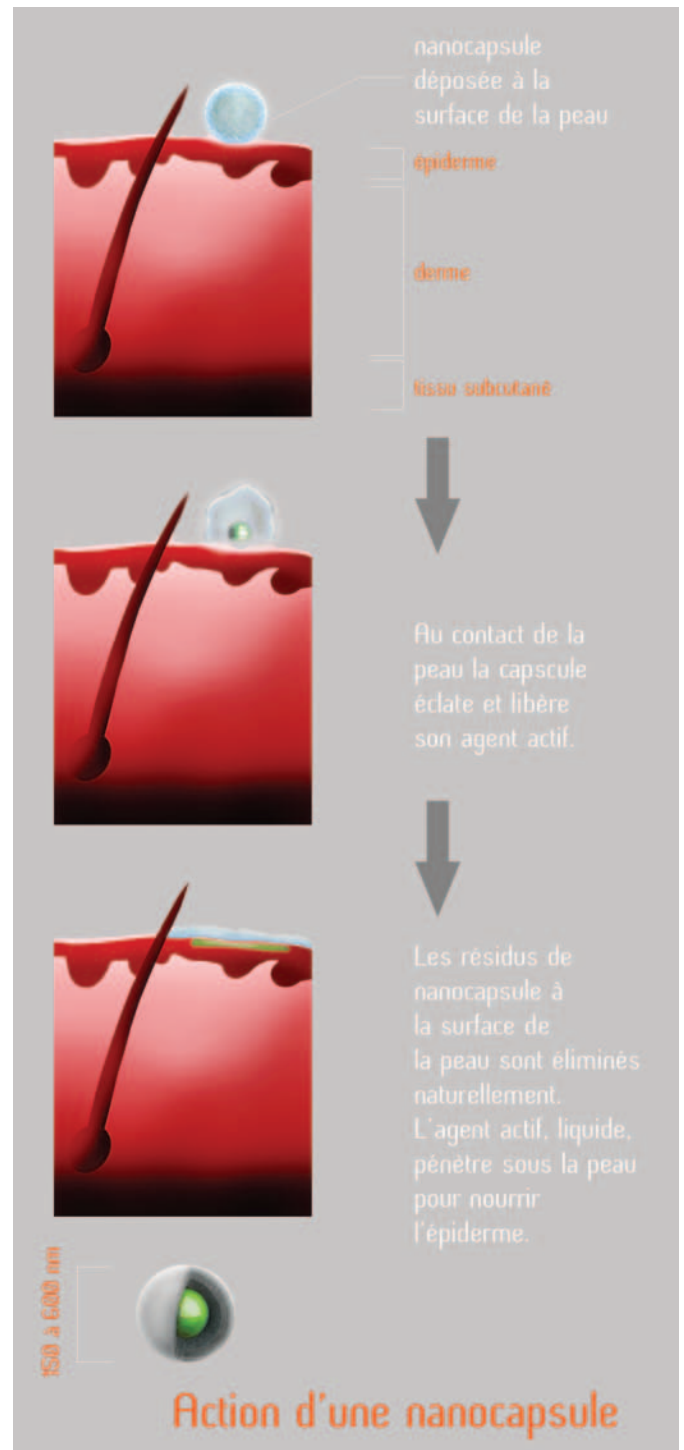
toxicité est celle de l'actif et non celle du nano objet qui ne pénètre pas au-delà des deux premières couches du stratum corneum comme nous l'avons montré en microscopie. Il s'agit généralement de vitamines ou d'anti-oxydants bien connus pour leur innocuité cutanée et leur efficacité.

Autre accusation rapide : L'Oréal a déposé un grand nombre de brevets contenant le vocable « nano » donc méfiance. En y regardant de plus près, on compte une centaine de brevets de L'Oréal sur plus de 20 000 déposés aux USA. Un petit pourcentage. Et si on y regarde de plus près encore, on découvre que la plupart d'entre eux concernent des méthodes d'observation non invasives, de la peau ou du cheveu, à l'échelle nanométrique appelées microscopes AFM, nanosondes ou nano capteurs. Ces méthodes permettent de visualiser la surface et la structure fine de la peau de des cheveux et d'y suivre éventuellement des nano objets.

Enfin d'aucuns pensent que l'industrie cosmétique peut mettre sur le marché des produits avec des preuves légères d'innocuité et d'efficacité. C'est faux. L'industrie cosmétique est réglementée et tout ingrédient, tout produit possède un dossier complet d'évaluation de sa sécurité. Evidemment, les nanoparticules n'échappent pas à la règle. Au contraire, compte tenu de leurs propriétés inédites, elles requièrent une vigilance accrue, en matière d'évaluation du risque. L'Oréal est très actif dans ce domaine et ouvert à la discussion. Nous publions nos résultats, participons en qualité d'experts aux groupes de travail mis en place, au niveau national et international, et apportons des éléments de réponse sur le comportement de ce nouvel état de la matière : les nanomatériaux.



Formulées dans un produit solaire, les nanoparticules de  $\text{TiO}_2$  apparaissent ici sous forme de petits grains noirs. Cette coupe du stratum corneum en TEM montre à la fois l'absence de pénétration dans les couches supérieures de l'épiderme et la tendance de ces nanoparticules à rester groupées.





# Il y a 4000 ans, les nanos...

Pour conclure sur une note historique : en collaboration avec le Centre de Recherche et de Restauration des Musées de France (C2RMF) et en utilisant des méthodes d'observation dignes des nanosciences, nous avons mis en évidence que les Egyptiens avaient mis au point une méthode de coloration des cheveux utilisant une réaction chimique de biominéralisation à l'échelle du nanomètre. En un mot, la recette favorisait la formation, dans la fibre capillaire, de nano cristaux de galène, un minéral noir. Le temps a eu raison des composés de plomb mais les nanotechnologies sont toujours là avec des applications prometteuses...

## Références articles sur la sécurité des nano TiO<sub>2</sub>

SCCNFP. Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers Concerning Titanium Dioxide. 24 October 2000, European Commission, Brussels, Belgium.

Gamer A, Leibold E, van Ravenzway B. The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. *Toxicol. In Vitro* 20, 301–307, 2006.

Borm P, Robbins D, Hauboldt S, Kuhlbusch T, Fissan H, Donaldson K, Schins R, Stone V, Kreyling WG, Lademann J, Krutmann J, Warheit D, Oberdörster E. The potential risks of nanomaterials: A review carried out for ECETOC. Part. *Fibre Toxicol.* 3,11–49, 2006.

Lademann J, Richter H, Otberg N, Lawrenz F, Blume-Peytavi U, Sterry W. Application of a dermatological laser Scanning confocal microscope for investigation in skin physiology, *J. Laser Phys.*, 2003, Vol. 3, 46 – 51.

Lademann J, Weigmann HJ, Rickmeier Ch, Barthelmes H, Schaefer H, Müller G, Sterry W. Penetration of titanium dioxide microparticles in a sunscreen formulation into the horny layer and the follicular orifice, *Skin Pharm. Appl. Skin. Physiol.* 2, 1999, 247–56.

Lademann J, Weigmann H-J, Schaefer H, Mueller G, Sterry W. Laser spectroscopic investigation of the stability of coated titanium microparticles used in sunscreens, *Laser Physics*, 10(1), 2000, 1–7.

## Les nanos dans la presse

Sur les deux dernières années, la presse s'est fait l'écho des espoirs et des craintes relatives aux nanotechnologies comme le traduit cet ensemble de titres :

Small wonders, a survey of nanotechnology (The economist)

Opportunities and risks of nanotechnologies (Allianz)

4th nanoforum on benefits, risks, ethical, legal and societal impact of nanotechnology

Science's tiny, big unknown (Baltimore sun)

Nanotechnology: are safety concerns real or imagined? Experts disagree (Smalltimes)

FDA asked to better regulate nanotechnology (Washington post)

Tiny toxins (Technology review)

How "toxic" nanotubes were faking it (New Scientist)

Regulating nano (Technology review)

Toxic potential of materials at the nanoscale (Science)

More research urged on nanoparticle risk (Herald Tribune daily)

Les industriels restent prudents (La Tribune)



Conception et réalisation :

L'Oréal International Research Communication  
29 quai Aulagnier - 92600 Asnières sur Seine

Conception graphique :

Elsa Godet - 12, rue Raoul Pugno - 92120 Montrouge - [www.sciencegraphique.com](http://www.sciencegraphique.com)

Illustrations :

L'Oréal Recherche - Elsa Godet