

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2024

N° 35

THESE

Présentée pour le diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire

30 mai 2024

par

DOUMANDJI Zahra

née le 03 mai 1991 à BATNA

RISQUES LIES A L'EXPOSITION AUX NANOPARTICULES DANS
LA PRATIQUE DENTAIRE

Président : Professeur HAÏKEL Youssef

Assesseurs : Professeur MEYER Florent
Professeur PONS Françoise
Docteur PEGE Prescillia

Membre invité : Professeur RIHN Bertrand



**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE ROBERT FRANK
DE L'UNIVERSITE DE STRASBOURG**

Doyen : **Professeur Florent MEYER**

Doyens honoraires : Professeurs Youssef HAIKEL, Corinne TADDEI-GROSS

Professeur émérite : Professeur Anne-Marie MUSSET

Responsable des services administratifs : Madame Marie-Renée MASSON

Professeur des Universités (PR) :

Vincent BALL Ingénierie chimique, énergétique, génie des procédés

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers (PU-PH) :

Agnès BLOCH-ZUPAN	Sciences biologiques
François CLAUSS	Odontologie pédiatrique
Jean-Luc DAVIDEAU	Parodontologie
Youssef HAIKEL	Odontologie conservatrice – endodontie
Olivier HUCK	Parodontologie
Sophie JUNG	Sciences biologiques
Davide MANCINO	Odontologie conservatrice – endodontie
Florent MEYER	Sciences biologiques
Maryline MINOUX	Odontologie conservatrice – endodontie
Damien OFFNER	Santé publique
Corinne TADDEI-GROSS	Prothèses

A tous ceux qui sont partis emportés par la maladie,
A ceux qui font du combat contre la maladie une cause quotidienne,
A ceux qui souffrent
Et à ceux qui espèrent...

A Monsieur le Professeur Youssef Haïkel,

**Directeur de thèse,
Président du jury,**

Je suis honorée et très reconnaissante que vous acceptiez de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie également d'avoir dirigé ce travail que vous avez soutenu dès le départ en ayant une totale confiance en moi. Sachez que je vous suis sincèrement reconnaissante pour votre soutien sans faille depuis le début de ma reprise d'études, vous avez été telle une lumière au bout du tunnel dans ce projet. Heureuse d'avoir réussi à profiter encore de vos enseignements en cours magistral. Ces derniers resteront gravés dans ma mémoire tant votre pédagogie est exceptionnelle.

Ayez ici, le témoignage de toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Florent MEYER,

Membre de jury,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger ce travail de thèse. Je vous suis sincèrement reconnaissante pour le temps que vous aurez pris pour la lecture de ce manuscrit.

Je vous exprime toute ma gratitude pour votre engagement actuel et futur, en tant que Doyen, envers les étudiants de la faculté de chirurgie dentaire de Strasbourg. Votre soutien nous est précieux.

A Madame le Professeur Françoise PONS,

Membre de jury,

Je suis reconnaissante par votre acceptation de juger ce travail synthétique sur la toxicité des nanoparticules dans l'environnement des soins dentaires. Votre contribution est un privilège et assure la qualité de l'évaluation de mon travail.

Je tiens à vous exprimer mon admiration pour l'excellence de vos recherches dans le domaine antitumoral, notamment votre expertise concernant les nanomatériaux.

A Madame le Docteur Prescillia PEGE,

Membre de jury,

Je suis très heureuse que vous ayez accepté de siéger parmi les membres de jury afin d'analyser et juger ce travail.

Avoir été encadrée par vous au service d'odontologie conservatrice ces deux dernières années était un réel privilège. J'ai non seulement appris l'importance de la minutie et de la précision au travail mais aussi vécu des moments d'amitié absolument géniaux. Je vous remercie profondément pour votre générosité et bienveillance.

A monsieur le Professeur Bertrand RIHN,

Membre de jury invité,

Tout a débuté en 2016 dans votre laboratoire de recherche en nanotoxicologie et santé à l'Institut Jean Lamour à Nancy. Pendant mes trois années de thèse de recherche, j'ai eu le privilège de plonger dans le monde fascinant de l'infiniment petit grâce à votre encadrement. Vous m'avez prodigué un enseignement riche tant sur le plan académique que personnel. Lorsque j'ai annoncé ma reprise d'études en 2019, votre proposition de siéger parmi les membres du jury pour ma thèse d'exercice m'a profondément touchée et grandement honorée. Maintenant en 2024, ma gratitude envers vous est immense.

Veillez accepter tout mon respect et mon admiration sincères.

Je souhaite également exprimer ma profonde gratitude envers tous ceux qui m'ont accompagnée et aidée tout au long de ma reprise d'études :

À mes aînées de promotion :

À Nora, Bassilou et Betül,

Vous êtes mes plus douces rencontres lors de ce cursus. Merci d'avoir toujours été présentes lorsque j'avais besoin de vos conseils d'aînée, merci de m'avoir montré le chemin.

À Louiza,

Je te remercie pour tous les moments chaleureux et accueillants dans votre belle maison. Ils furent des parenthèses requinquantes et de pur bonheur.

À mes ami.e.s de promotion :

À Samuele, Mi Rey,

Je te remercie du fond du cœur pour ton amour inconditionnel et ta confiance indéfectible en moi. Que ce soit nos souvenirs à Place Broglie, à Benidorm, ou nos FaceTimes infinis, je n'oublierai jamais ce bonheur de rire avec toi. Tu es pour moi, le parfait petit frère, et je suis si reconnaissante de t'avoir dans ma vie.

À Njomza,

Je mesure la chance, ces dernières années, de t'avoir eu comme jumelle de vacation. Tu incarnes à mes yeux, un modèle de générosité, d'humanité et de douceur. Je te remercie pour chacun de tes sourires et câlins matinaux remplies d'énergie avant les prises en charge des patients.

À Salma et Kardelen,

Vous avez été mes rayons de soleil ces dernières années. Notre complicité a été une source immense de bonheur pendant nos vacances. Je vous remercie pour tous ces moments vécus ensemble.

À Emma,

Je tiens à te remercier sincèrement pour nos fous rires. Tu as une merveilleuse capacité d'apporter de la joie et de la légèreté, le CASU et les plateaux communs avec toi ont été mémorables.

À Fadoi et Fjolla,

Je vous remercie pour nos précieux moments de révisions entre deux examens et pour nos rires partagés. Sachez que votre compagnie a rendu mes journées en clinique plus agréables, et je vous en suis vraiment reconnaissante.

À mes benjamines de promotion :

À Sarah,

Toutes ces années partagées avec toi au sein de la faculté m'ont apporté beaucoup de douceur. Tu es l'amie que tout un chacun rêverait d'avoir. Ma reprise d'études aurait été bien fade sans toi. Je te remercie pour ta bienveillance et pour ton fabuleux soutien.

À Nour, Sofya, Célia, Nisrine et Milena,

Mon arc-en-ciel, vous êtes mes couleurs préférées. Merci pour vos sourires et votre bonne humeur contagieuse. Vous croiser au quotidien me met du baume au cœur.

À Igor et Kadour,

Je vous remercie infiniment pour toute l'aide et le soutien que m'avez apportés.

Enfin, ma gratitude est gigantesque et évidente à ma famille et mes ami.e.s,

À Julien,

Ces dernières années n'ont pas été de tout repos mais grâce à toi, le navire est resté à flot et nous voilà arrivés au bout de ce voyage. Ton affection et ton humour m'ont, plus que tout, aidée à avancer avec sérénité. Tu as su m'aiguiller, m'écouter et me consoler. Je me sens chanceuse de t'avoir à mes côtés. Tu es à toi seul, le trésor d'une vie entière. Je t'aime immensément.

À mes Parents,

Aucun remerciement ne peut égaler toute la reconnaissance que j'aie envers vous. Merci de m'avoir menée jusqu'ici.

Papa,

Je te remercie d'avoir cultivé ma persévérance et ma ténacité. Valeurs sans lesquelles je n'aurais pas pu prendre ce chemin d'apprentissage. Je n'oublierai pas le temps que tu m'as accordé lorsque j'avais besoin de tes connaissances en médecine, pendant ces 14 longues années d'études universitaires.

Mama,

Toutes les pages de ce manuscrit ne suffisent pas pour énumérer toute ton implication afin que mes projets voient le jour. Je te remercie de me connaître si bien à trouver, inlassablement, les mots exacts pour m'aider à avancer. Je te remercie pour ta généreuse ouïe et tes sages conseils.

Vous trouverez là mon profond amour.

À mes sœurs,

Vous êtes mon socle. Vous n'êtes jamais fatiguées de me soutenir et de me faire rire. Je vous remercie de faire vivre tout l'amour qui nous unit.

Nezli,

Je suis très fière du travail de thèse que tu mènes et je souhaite être aussi présente pour toi que tu ne l'as été pour moi.

Yasmine,

Nous avons vécu ce voyage depuis le début ensemble, nous voilà arrivées à destination après d'innombrables arrêts à la BNU. Tu es une petite sœur exemplaire et ta grande sœur est fière de toi.

À mes tantes Soraya et Wassila,

Vous avez été mes modèles. Vos parcours exemplaires et inspirants m'ont permis de puiser de la force et du courage lors d'épisodes vulnérables pendant ce cursus. Je ne pourrai jamais assez vous remercier pour ce que vous représentez.

À mes oncles Nadir et Salah,

Merci de m'avoir appris de ne jamais cesser d'apprendre.

À Sandra et Fabien,

Merci énormément de m'avoir ouvert la porte de votre famille avec gentillesse et bienveillance. Je vous remercie pour tous les moments qui nous unissent et ceux qui nous uniront encore.

À Loubna,

Tout a commencé dans la chambre A110 à Beb Ezzouaz – Alger, là où nous avons dessiné nos rêves. Notre amitié m'est chère et si précieuse, je te remercie de me soutenir comme tu le fais. Ta loyauté et ta fidèle présence à mes côtés sont sans pareilles. Je mesure la chance d'avoir une amie aussi aimante et je souhaite être un soutien pour toi autant que tu ne l'as été pour moi.

À Nissia,

Au Stand, à Saket, à Alger, à Strasbourg ou à Paris, merci d'être toujours présente à mes côtés, nous avons traversé tant de choses. Merveilleuse qu'est cette vingtaine d'années d'amitié et d'amour. Tu es une amie exceptionnelle.

À Inès et Rafika,

Depuis l'école primaire, notre trio improbable mais incroyable me réchauffe le cœur à chacun de mes retours sur notre terre aurasienne. Tous nos rires et nos souvenirs ensemble me sont inestimables. Vous avez été mes vitamines humaines durant ces études.

À Khaled, mon cher parrain de thèse,

Je te remercie du fond du cœur pour tes repères pendant ces cinq années d'études. Ton soutien et tes conseils avisés m'ont été salutaires.

À Rachida, Sarah, Hilda, Lyna et Meriem,

Mes sœurs de cœur, votre amour me comble de bonheur. Je suis si reconnaissante envers la vie de vous avoir. Merci d'aimer ma folie, même de la réclamer.

À Sabrina,

Un profond merci pour toutes ces années où tu veilles sur moi, telle une grande sœur.

À Sabine,

Jamais je n'aurais pensé rencontrer une aussi merveilleuse amie en cherchant un job étudiant, pourtant tu en es la preuve vivante. Être assistante d'éducation au lycée Le Corbusier ces années avec toi a été unique. Je te remercie pour ton écoute très attentive et tes encouragements constants durant ces années.

À Mandarine, La Nouche,

Ma petite pelote d'amour. Je te remercie de t'être invitée dans mon quotidien. Rédiger cette thèse à tes côtés m'a permis de l'appréhender de manière plus sereine. Je te remercie pour la quiétude que tu m'inspires et tous les rires que tu me fais vivre.

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2024

N° 35

THESE

Présentée pour le diplôme d'État de Docteur en Chirurgie Dentaire

30 mai 2024

par

DOUMANDJI Zahra

née le 03 mai 1991 à BATNA

RISQUES LIES A L'EXPOSITION AUX NANOPARTICULES DANS
LA PRATIQUE DENTAIRE

Président : Professeur HAÏKEL Youssef

Assesseurs : Professeur MEYER Florent
Professeur PONS Françoise
Docteur PEGE Prescillia

Membre invité : Professeur RIHN Bertrand

Table des matières

1. Introduction	23
1.1. Définitions et notions de bases.....	24
1.1.1. Génération de poussières en odontologie.....	24
1.1.2. Particules fines et ultrafines	28
1.2. Les nanoparticules en odontologie	30
1.2.1. Définition de nanoparticule	30
1.2.2. Nanoscience et nanotechnologie.....	32
1.2.3. Conception de nanoparticules.....	34
Approche descendante « <i>top down</i> ».....	35
Approche ascendante « <i>bottom up</i> »	35
1.2.4. Propriétés des nanoparticules	37
Propriétés morphologiques	37
Taille	37
Forme	40
Surface spécifique.....	42
Propriétés chimiques.....	43
Charge	43
Surface (bio)chimique	43
Biocompatibilité	44
Stabilité	45
Propriétés magnétiques.....	46
Cible.....	46
Propriétés optiques	46
1.3. Les nanoparticules en science odontologique	47
1.3.1. Odontologie préventive	50
1.3.2. Restauration dentaire	52
Amalgame	52
Composite	53
Ciment de verre ionomère	58
1.3.3. Endodontie.....	59
1.3.4. Prothèse dentaire	60
1.3.5. Parodontologie.....	64
1.3.6. Implantologie.....	66
2. Nanotoxicologie.....	68
2.1. Voies d'exposition.....	69
2.1.1. Ingestion.....	70
2.1.2. Inhalation.....	71
2.1.3. Cutanéomuqueux	72
2.2. État de l'art sur la nanotoxicologie en milieu dentaire.....	73
2.2.1. Le dioxyde de titane (TiO ₂).....	74
Le stress oxydatif.....	75
La réponse inflammatoire	75
La morphologie du TiO ₂	75
Internalisation cellulaire des nanoparticules de TiO ₂	76
2.2.2. L'oxyde de zinc (ZnO)	76
La libération de Zn ²⁺	78

La production d'ERO.....	79
Les dommages mécaniques	79
2.2.3. L'oxyde d'argent (Ag ₂ O)	79
Effets des AgNP sur les macrophages (RAW 264.7)	80
Effets des AgNP les cellules épithéliales bronchiques (BEAS-2B).....	80
Effets des AgNP les cellules du côlon (Caco2)	81
Les kératinocytes de la peau (HaCaT)	81
2.2.4. Le dioxyde de silicium (SiO ₂).....	82
2.2.5. Le graphène	83
Toxicité sur modèles <i>in vitro</i>	83
Toxicité <i>in vivo</i>	84
3. Réglementation	85
3.1. Internationale	86
3.2. Européenne	87
3.3. Nationale.....	87
4. Prévention et protection.....	88
4.1. Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement du Travail.....	88
1.2. Fédération Dentaire Internationale	89
1.3. Équipements de protection individuelle.....	89
1.3.1. Masque.....	89
1.3.2. Gants.....	90
1.3.3. Lunettes.....	90
Discussion et conclusions	90
Bibliographies.....	93

Table des figures et des illustrations

Figure 1 : Échantillon d'un jour de génération de particules par rapport à l'activité dentaire en fonction du temps. A) Particules générées en masse B) Concentrations en nombre de particules (14).	26
Figure 2 : Taille et concentration de particules ultrafines générées lors de fraisage de dents (17).	27
Figure 3 : Schéma qui montre la distribution au niveau du tractus respiratoire humain des particules inhalées en fonction de leurs tailles (30).	29
Figure 4 : Échelle comparative des nanoparticules (46).	31
Figure 5 : Schéma qui représente les deux approches de synthèse de nanoparticules, la méthodes descendante « Top-down » et ascendante « Bottom-up » (63,64).	36
Figure 6 : Schéma synthétique qui répertorie les propriétés des NP. Adapté à partir de Altammar et al. (63).	37
Figure 7 : Schéma qui illustre la biodistribution de NP en fonction de la taille : a) Les NP de 100 nm se situe principalement au niveau du foie, de la rate et du rein, des traces peuvent se trouver au niveau du sein. b) Les NP de 20 nm se retrouvent majoritairement dans le rein en premier lieu mais aussi au niveau de la rate et du foie ainsi que des traces au niveau du sein et du cerveau. Schéma adapté à partir de (71).	39
Figure 8 : Effet de l'angle de contact sur l'efficacité de l'internalisation (73).	41
Figure 9 : Illustration schématique des classes de matériaux de base utilisées en odontologie. (111)..	48
Figure 10 : Mesure de la taille de particules par balayage. Échantillonnage près de l'action de fraisage (1).	55
Figure 11 : Images de microscopie électronique à transmission. (a) particules de carbon de graphite, (b) particules de carbon amorphe. (153).	55
Figure 12 : Quantité non négligeable et visible produite lors du fraisage de matériaux dentaires liés à la prise en charge prothétique (6).	62
Figure 13 : la proportion de publications liées à la nanotechnologie et à la nanotoxicologie sur la base de données Pubmed de 2013 à 2023.	69
Figure 14 : Principales voies d'exposition de l'organisme aux nanoparticules (220).	70
Figure 15 : Les différentes voies d'exposition aux nanoparticules de ZnO et leur distribution dans le corps.	77

Table des tableaux

Tableau 1: La définition des nanoparticules en fonction de l'organisme. ISO : International Organization for Standardization, ASTM : American society of Testing and Materials, NIOSH: National Institute of Occupational Safety and Health, SCCP: Scientific Committee on Consumer Products, BSI: British Standards Institution, BAuA: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, EC : European Commission. Adapté à partir de Horikoshi S. et al. (47).	32
Tableau 2: Illustration des avantages et inconvénients de la recherche en nanodontologie. Adapté à partir de Sreenivasalu et al. (111).....	50
Tableau 3: composition et charges des composites testés par Landuyt et al. (145).....	54
Tableau 4 : Analyse élémentaire par microscopie électronique à transmission couplée à la spectroscopie à dispersion d'énergie (EDS) des particules ultrafines générées lors du fraisage des différents composites avec ou sans eau.	57
Tableau 5 : La composition chimique des échantillons de poussière prélevés sur un prothésiste dentaire dans son environnement de travail habituel. (18).....	62
Tableau 6 : la distribution de la taille de trois matériaux fraisés utilisés en prothèse dentaire. A-1 PMMA, A-2 PMMA finement fraisé, B-1 Vitallium, B-2 Vitallium finement fraisé, C-1 céramique, C-2 céramique finement fraisée (182).....	63
Tableau 7 : Valeurs limites d'exposition professionnelle établies pour les nanomatériaux par différentes organisations (374).....	86

Table des abréviations

ADN	Acide DéoxyriboNucléique
AES	Accident d'Exposition au Sang
AFSSET	Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement du Travail
AgNP	Nanoparticule d'Argent
AIST	Advanced Industrial Science and Technology
Al	Aluminium
ANSES	Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ASTM	American society of Testing and Materials
Au	Or
AuNP	Nanoparticules d'or
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
BEAS-2B	Cellules épithéliales bronchiques humaines
BET	Analyse de la surface Brunauer-Emmett-Teller
Bi	Bismuth
BSI	British Standards Institution
C	Carbone
Ca₂O₄Si	Silicate de calcium
Ca₃(PO₄)₂	Phosphate tricalcique
Caco-2	Cellules épithéliales <i>in vitro</i> pour le tractus gastro-intestinal humain
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CLP	Classification, Labelling and Packaging
Cu	Cuivre
EC	European Commission
EDS	Spectroscopie à dispersion d'énergie
EDTA	EthylèneDiaminetéTraAcétique
EDX	Rayons X à dispersion d'énergie
EEE	Espace Économique Européen
EPI	Équipement de Protection Individuelle
ERO	Espèces Réactives à l'Oxygène
FDI	Fédération Dentaire Internationale
FFP	Pièce Faciale Filtrante
GO	Oxyde de Graphene
H9c2	Myoblastes de rat
HA	Hydroxyapatite
HaCaT	Kératinocytes immortelles humaines
HK-2	Cellules épithéliales humaines
hPDLFs	Cellules fibroblastiques gingivales primaires
HUVEC	Cellules endothéliales primaires de la veine ombilicale humaines
IC₅₀	Concentration Inhibitrice à 50%
IFA	German Social Accident Insurance

INCO	Information des consommateurs concernant les denrées alimentaires
INRS	Institut National de recherche et de sécurité
IR	Résistance d'isolement
ISO	International Organization for Standardization
L-132	lignée de cellules épithéliales de poumon humain
LT97	Cellules d'adénome d'humain immortalisées
MDA-MB-231	Adénocarcinome de sein humain
MEB	Microscopie électronique à balayage
MET	Microscopie électronique à transmission
MgO	Oxyde de Magnésium
MRC5	Cellules de fibroblastes embryonnaires humains
NaOCl	Hypochlorite de Sodium
nHA	nano Hydroxyapatite
Ni	Nickel
NIOSH	National Institute of Occupational Safety and Health
nm	Nanomètre
NP	Nanoparticule
NR8383	Macrophages alvéolaires de rat
O₂ •-	Anion Super Oxyde
p38MAPK	p38 mitogen-activated Protein Kinases
Pa	Palladium
PMMA	Polyméthacrylate de méthyle
RAW264.7	Monocytes/Macrophages de souris
REACH	Registration, Evaluation, Autorisation and Restriction of Chemicals
ROS	Reactive Oxygen Species
SCCP	Scientific Committee on Consumer Products
SER	Dutch Social and Economic Council
Si	Silicium
SiO₂	Dioxyde de silicium
STOP	Substitution, Technologie, Organisation, Protection individuelle
Ti₂O₃	Trioxyde de dititane
TiO	Oxyde de Titane
TiO₂	Dioxyde de titane
VLEP	Valeurs Limite d'Exposition Professionnelle
VTR	Valeur Toxicologique de Référence
XPS	Spectroscopie photoélectronique par rayons X
XRD	Diffraction des rayons X
Zn	Zinc
ZnO	Oxyde de zinc
Zr	Zirconium
ZrO₂	Dioxyde de zirconium

1. Introduction

Les soins dentaires sont essentiels pour le maintien de la santé bucco-dentaire. Ils contribuent à des besoins fondamentaux tels que s'alimenter, parler et sourire. La prévention des maladies infectieuses, inflammatoires ou carieuses est hautement recommandée afin d'éviter un impact sur la santé globale des patients.

Cependant, le personnel travaillant dans le domaine de la médecine dentaire est exposé régulièrement à différents risques professionnels, comme les accidents d'exposition au sang (AES) (1,2), les troubles musculosquelettiques (TMS) (3), les maladies infectieuses (4), les irradiations, les effets toxiques associés aux matériaux dentaires, les pathologies respiratoires et les affections psychologiques (5).

Néanmoins, la poussière générée lors des soins dentaires, en tant que risque potentiel et omniprésent pour la santé, suscite très peu d'attention (6). L'exposition à la poussière est un danger bien connu pour la santé au travail dans la production industrielle. La pneumoconiose, la bronchite chronique, l'emphysème, la fibrose pulmonaire diffuse liée à la poussière (7,8), les maladies systémiques du tissu conjonctif (9,10), voire la dysfonction rénale (7,8), ont été liées à l'inhalation de poussière.

Dans l'environnement quotidien de travail dentaire, des procédures récurrentes, telles que le polissage, le fraisage, et d'autres interventions courantes, peuvent entraîner la production de particules fines en suspension dans l'air, créant ainsi un environnement où les professionnels de la santé dentaire et leurs patients sont exposés à des niveaux variables de substances potentiellement nocives. Cela soulève inéluctablement des préoccupations quant aux effets néfastes des particules de poussière dentaire sur la santé des praticiens.

Lors de ces procédures, divers matériaux sont manipulés, allant des obturations dentaires aux matériaux de restauration, en passant par les outils et instruments utilisés. Cette manipulation peut donner lieu à la génération de poussières contenant des particules biologiques, des produits chimiques et d'autres agents pathogènes provenant des surfaces et des matériaux dentaires. Cette exposition, tant pour le

praticien que pour le patient, soulève des questions cruciales en matière de sécurité et de santé publique, nécessitant une évaluation approfondie des risques associés et des mesures d'atténuation appropriées.

Des enquêtes épidémiologiques ont indiqué que les effets de la poussière de meulage des prothèses dentaires sur le système respiratoire des professionnels des soins bucco-dentaires peuvent être corrélés à leurs propriétés physico-chimiques, notamment le diamètre des particules, la forme, la surface, et les éléments constitutifs (11).

En conclusion, ce travail vise à explorer de manière exhaustive les différents aspects de l'exposition du patient et du praticien aux poussières produites pendant les soins dentaires. En analysant les sources de génération de poussières, en évaluant la nature des particules émises, et en examinant les implications sur la santé. C'est une synthèse qui ambitionne de fournir une vision holistique de ce défi complexe. L'objectif sous-jacent est de sensibiliser à l'importance de comprendre les risques liés à l'exposition aux poussières dentaires et d'encourager le développement d'outils et de protocoles visant à minimiser ces risques. Il est indispensable de progresser vers un environnement de travail plus sûr et plus éclairé, garantissant ainsi la protection optimale de la santé de tous les acteurs impliqués.

1.1. Définitions et notions de bases

1.1.1. Génération de poussières en odontologie

Les méthodes de production de poussière par un chirurgien-dentiste peuvent inclure le meulage, le fraisage et la découpe de divers matériaux dentaires à l'aide d'instruments rotatifs à grande vitesse, de détartreurs à ultrasons et d'appareils de polissage (12,13). La manipulation de produits sous forme de poudres peut également participer à la génération de poussière dans un environnement de soins dentaires. La poussière émise peut être issue de

tissus dentaires, de céramiques, de résines acryliques, de composites ou de métaux.

Dans un environnement de soins dentaires, la poussière est générée lors de l'utilisation de l'air ou de l'eau. Lorsque la salive du patient est éjectée dans l'air, les gouttelettes dont la taille et le poids sont élevés vont tomber rapidement au sol tandis que les gouttelettes les plus petites et les plus légères restent en suspension dans l'air (14). Ces gouttelettes peuvent demeurer dans l'air pendant 30 minutes après leur génération, ce qui rend susceptible d'atteindre le système respiratoire (15). Ainsi, l'eau présente dans les gouttelettes de plus grande taille en suspension dans l'air a la capacité de s'évaporer, laissant par conséquent des particules plus petites qui peuvent véhiculer d'une part des bactéries respiratoires mais aussi des particules de matériaux dentaires (16).

En 2008, Sotiriou et al. (14) ont rapporté la première observation d'une corrélation entre la présence de particules submicroscopiques ($<1 \mu\text{m}$) dans l'air et les procédures abrasives effectuées en milieu dentaire. Leur étude a consisté à mesurer les concentrations en nombres de particules de taille comprise entre 20 nm et $1 \mu\text{m}$ dans un cabinet dentaire situé à Framingham en Massachusetts. Les mesures ont été effectuées toutes les minutes, 5 heures par jour pendant 5 jours.

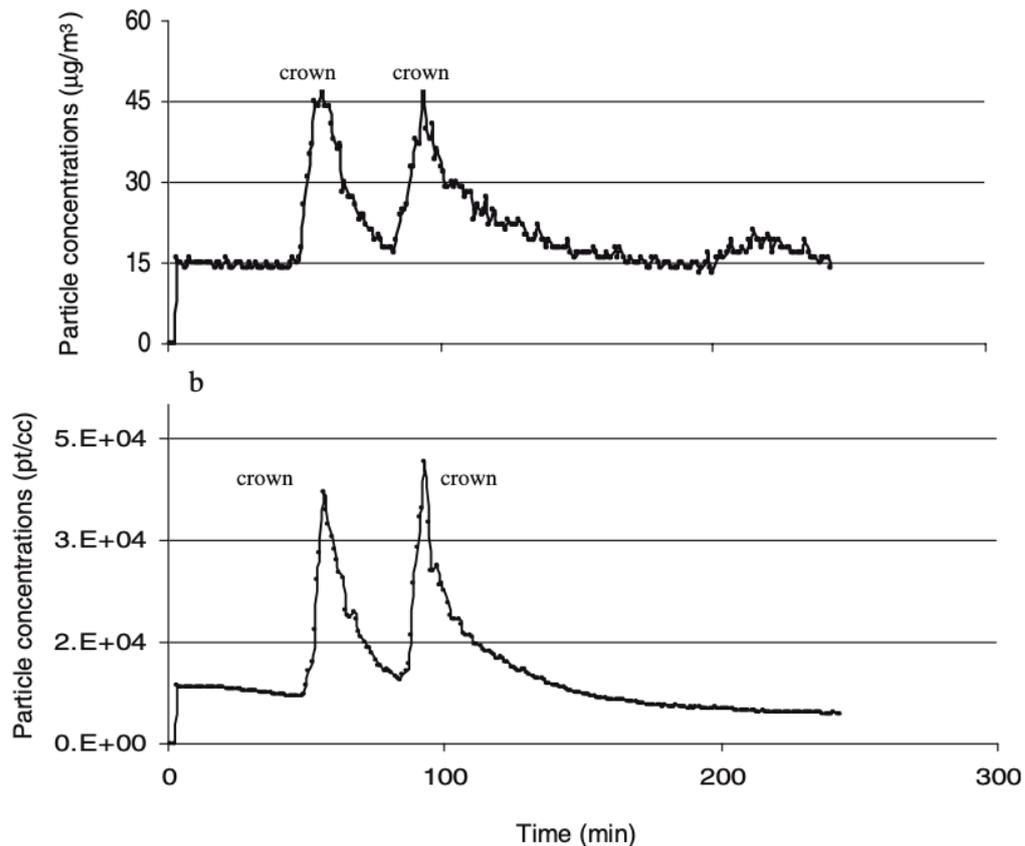


Figure 1 : Échantillon d'un jour de génération de particules par rapport à l'activité dentaire en fonction du temps. A) Particules générées en masse B) Concentrations en nombre de particules (14).

Il a été démontré dans l'étude Sotiriou et al. (14) que les pics de valeurs maximales pour la masse et le nombre de particules générées correspondent respectivement à la période de fraisage pour la préparation d'une couronne puis au fraisage effectué après la pose de la couronne sur la dent (Figure 1). Il est considérable que les concentrations en masse et en nombre de particules ont significativement augmenté au cours de ces applications.

Plus récemment, en 2019, Liu et al. (17) a analysé la taille et la concentration des particules en suspension générées lors de fraisage et meulage dentaires. Les résultats de cette étude en Figure 2 ont révélé que la taille des particules produites était inférieure à 70 nm et que le diamètre moyen des particules était de 53,68 nm. De plus, il a été mesuré une concentration de $2,1 \times 10^{11}$ particules/m³ lors du fraisage et meulage de dents.

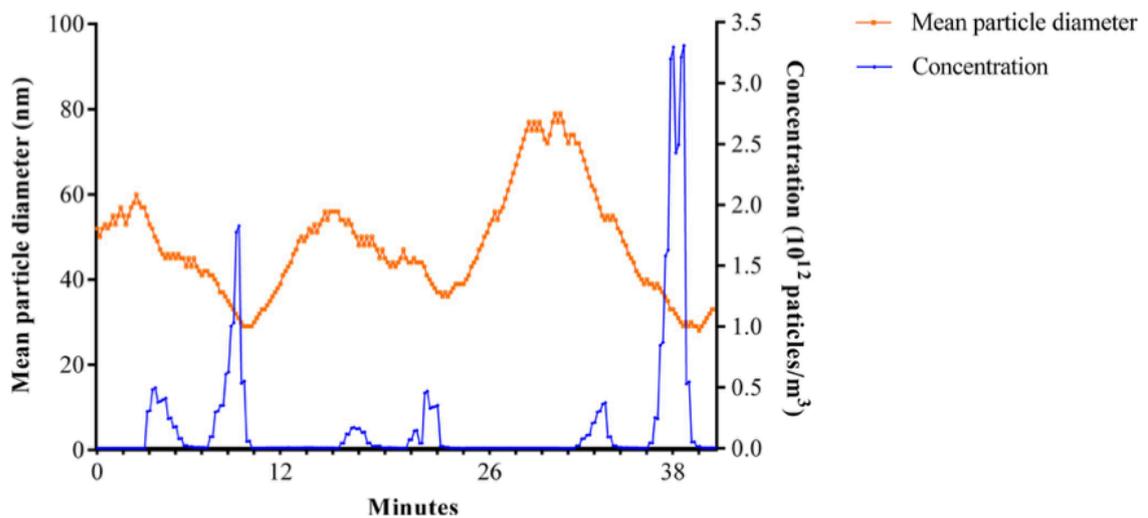


Figure 2 : Taille et concentration de particules ultrafines générées lors de fraisage de dents (17).

L'étude de Illic et al. (18) ont caractérisé des particules dans des laboratoires dentaires. Les résultats de la distribution granulométrique ont révélé que la quasi-totalité des particules étaient respirables, avec des diamètres compris entre 0,4 et 2 μm . Dans une étude semblable, Van Landuyt et al. ont (19) observé des conclusions similaires en broyant des blocs ou des tiges de composites pour reproduire des protocoles et pratiques odontologiques de routine. Cette étude a démontré que tous les composites généraient des poussières respirables (< 5 μm) *in vitro* (19). Par ailleurs, en 2021, Camassa et al. (20) ont constaté qu'au-delà de 80% des particules présentaient un diamètre minimum inférieur de 1 μm .

Par ailleurs, l'exposition aux poussières dans un cabinet dentaire n'a pas uniquement lieu suite à des procédures actives comme le fraisage ou le polissage de matériaux solides. Le personnel dentaire soignant et les patients sont également exposés aux poussières par la manipulation de produits sous forme de poudre (21,22). Effectivement, certains produits dentaires sous forme de poudre renferment des proportions substantielles de particules ultrafines, dont la composition reste indéterminée, ce qui pourrait représenter un risque pour la santé du personnel dentaire. Ainsi, il est important d'analyser la taille des

particules afin de comprendre des liens entre les ingrédients, les schémas de taille et l'impact sur la santé.

En conclusion, ces résultats suggèrent que les professionnels de santé dentaire sont exposés à des niveaux considérables de poussière respirable.

1.1.2. Particules fines et ultrafines

La libération de particules dans les environnements de soins dentaires a couramment lieu. Ces particules peuvent être des particules fines ou ultrafines (22). C'est la taille qui différencie ces deux dernières. En effet, les particules fines sont définies comme des entités solides de très petite taille dont le diamètre est compris entre 100 nm à 2,5 µm, ce sont les plus petites microparticules. Par ailleurs, les particules ultrafines sont déterminées comme étant des unités avec des dimensions entre 1 et 100 nm, sachant que : 1 nm = 10⁹ m, appelées également nanoparticules (NP) (23).

Lors de procédures dentaires, la manipulation de divers matériaux et l'utilisation des instruments rotatifs et ultrasoniques impliquent la dispersion dans l'air de particules de différentes tailles. Cela dit, différentes études comme celle de Ehtezazi et al. (24) ainsi que celle de Rafiee et al. (25) convergent vers une même conclusion : quel que soit l'instrument générateur d'aérosols utilisé, les particules dominantes sont celles au diamètre inférieur à 100 nm.

Lors d'une exposition par voie aérienne, les différentes particules ont le potentiel de dépôt dans le système respiratoire, plus les particules sont de petite taille, plus leur progression dans le parenchyme pulmonaire est facilitée, leur permettant ainsi d'atteindre les alvéoles pulmonaires (Figure 3) (26–28).

Les particules de diamètre inférieur à 10 µm et inférieur à 4 µm peuvent se déposer respectivement au-delà du larynx et au-delà des voies respiratoires non ciliées. Les particules de diamètre inférieur à 0,1 µm peuvent, quant à elles, se déposer dans les alvéoles pulmonaires (29,30).

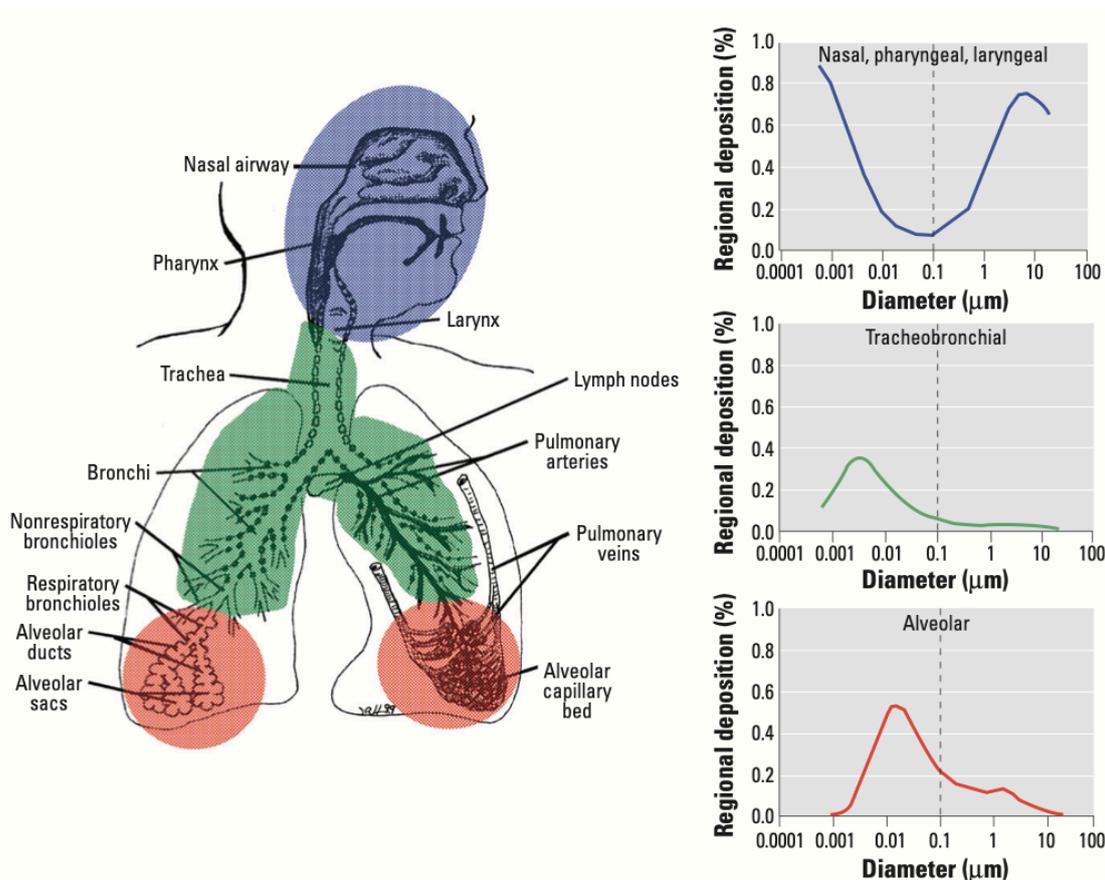


Figure 3 : Schéma qui montre la distribution au niveau du tractus respiratoire humain des particules inhalées en fonction de leurs tailles (30).

Récemment, l'attention s'est de plus en plus portée sur les particules ultrafines ou les NP dont le diamètre aérodynamique est inférieur à $0,1 \mu\text{m}$. En effet, des études ont démontré qu'une proportion importante des effets néfastes sur la santé est induite par des particules d'un diamètre inférieur à 100 nm , ces dernières étant suffisamment petites pour pénétrer dans la circulation sanguine et induire une exposition systémique (26,27,31).

Cependant, peu d'efforts ont été déployés pour évaluer la qualité de l'air dans les cliniques dentaires en mesurant les NP (19,32,22).

Dans la pratique dentaire, les NP sont largement produites, telles que la silice pyrogène (SiO_2) ou le dioxyde de zirconium (ZrO_2), le dioxyde de titane (TiO_2) et d'oxyde de zinc (ZnO) (19,22,32–34). Comme cité plus haut, ces particules nanométriques peuvent se déposer dans les alvéoles pulmonaires (35,36) et peuvent ainsi entraîner une fibrose pulmonaire (37). Ces particules

peuvent également franchir les barrières biologiques et accéder à la circulation sanguine. Par conséquent, elles ont le potentiel de causer des dommages directs aux organes distaux, entraînant diverses pathologies telles que le cancer du poumon, des maladies pulmonaires et cardiovasculaires, des affections neurodégénératives, de l'asthme, et une augmentation de la mortalité, comme documenté par plusieurs études (14,38–44). D'ailleurs, ces particules ont été associées à des risques d'incapacité professionnelle chez les professionnels de la santé dentaire (45). Et pour cause, l'exposition aux NP dans un environnement de soins dentaires est soumise à des réglementations légales (33). Ainsi, il est important d'accorder une attention particulière à la qualité de l'air dans les cliniques dentaires.

Pour les arguments cités ci-dessus, il semblait plus judicieux et pertinent de concentrer ce rapport autour de l'exposition du praticien dentaire aux poussières de taille nanométrique.

1.2. Les nanoparticules en odontologie

1.2.1. Définition de nanoparticule

Les NP sont définies comme des particules ayant, au moins, une dimension comprise entre 1 et 100 nm, soit un milliardième de mètre. Cette définition peut varier selon les réglementations et les organismes (Tableau 1), mais elle repose principalement sur cette échelle dimensionnelle spécifique. Elles sont plus grandes que les atomes et plus petites qu'une cellule (Figure 4). Ces particules peuvent être naturelles ou artificielles et possèdent des propriétés spécifiques liées à leur taille, conférant des caractéristiques physico-chimiques uniques (c.f.1.2.4). Les nanoparticules artificielles sont fabriquées par fractionnement de matériaux massifs ou par agglomération d'atomes, se présentant sous forme de poudres, gels ou solutions.

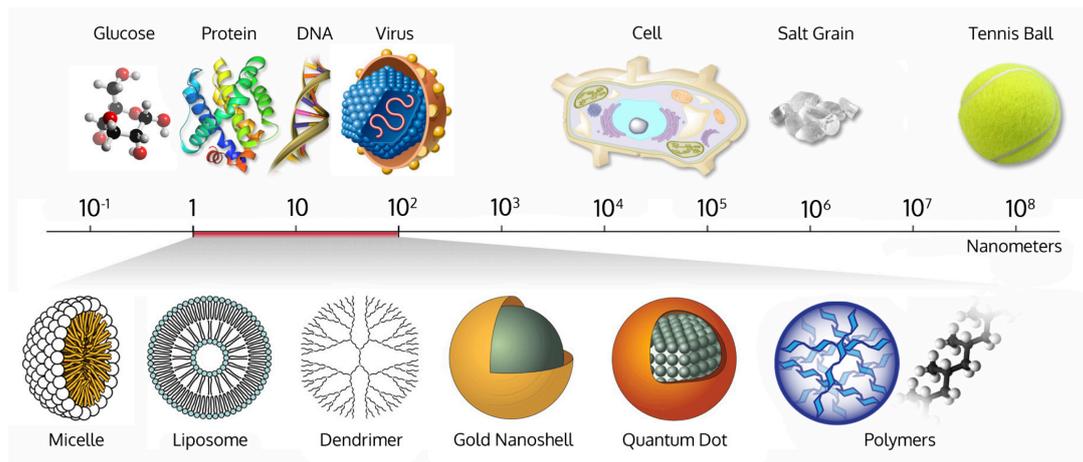


Figure 4 : Échelle comparative des nanoparticules (46).

Les applications des nanoparticules sont très vastes, allant de la médecine à l'aéronautique en passant par la cosmétique. Elles sont utilisées pour créer des propriétés inexistantes à d'autres échelles, comme l'utilisation de l'or comme catalyseur à l'échelle nanométrique. Cependant, malgré leurs avantages, les nanoparticules peuvent présenter des risques pour la santé et l'environnement en raison de leur toxicité potentielle pour les êtres vivants.

Tableau 1: La définition des nanoparticules en fonction de l'organisme. ISO : International Organization for Standardization, ASTM : American society of Testing and Materials, NIOSH: National Institute of Occupational Safety and Health, SCCP: Scientific Committee on Consumer Products, BSI: British Standards Institution, BAuA: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, EC : European Commission. Adapté à partir de Horikoshi S. et al. (47).

Organisme	Définition de nanoparticule
ISO	Une particule ayant un diamètre compris entre 1 et 100 nm
ASTM	Des particules ultrafines dont la longueur entre deux ou trois endroits est comprise entre 1 et 100 nm
NIOSH	Une particule de diamètre compris entre 1 et 100 nm, ou une fibre de longueur comprise entre 1 et 100 nm
SCCP	Au moins un côté se trouve dans la gamme nanométrique
BSI	Toutes les dimensions ou diamètres sont dans la gamme nanométrique
BAuA	Toutes les dimensions ou diamètres sont dans la gamme nanométrique
EC	Matériau naturel, formé accidentellement ou mis en œuvre contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins 50 % des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm

1.2.2. Nanoscience et nanotechnologie

Ces dernières années, l'intérêt premier de l'utilisation des nanotechnologies dans les matériaux dentaires avait pour ambition de parfaire les propriétés mécaniques, la résistance à l'abrasion, la réduction de la contraction, ainsi que les aspects optiques et esthétiques (Horikoshi and Serpone, 2013). Aujourd'hui, il est admis que les NP possèdent une gamme variée de propriétés incontournables, comprenant des caractéristiques bioactives ou antimicrobiennes. (49). Par ailleurs, dans le domaine dentaire, et en endodontie plus spécifiquement, les NP sont employées notamment pour la

régénération tissulaire, et le relargage de médicaments. L'amélioration de la santé bucco-dentaire étant l'objectif premier, l'éradication des biofilms et des bactéries grâce aux NP est ainsi le centre des recherches (50).

Dans ce sens, l'addition de NP dans certains matériaux à visée de soins dentaires, permet de réduire l'accumulation de biofilm, de restaurer un niveau sûr de pH buccal et de favoriser la reminéralisation, ceci en améliorant la pérennité du matériau (51). Avec une compréhension approfondie des principes physiques des nanomatériaux, de leurs propriétés chimiques, de leurs forces et de leurs avantages spécifiques tout en connaissant leurs limites, les recherches en nanotechnologies cherchent à soustraire le potentiel des NP pour perfectionner davantage les pratiques dentaires. Cela permettrait de surmonter certaines imperfections présentes dans les produits actuellement disponibles (52).

La **nanotechnologie** peut être définie comme une technologie qui traite de petites structures ou de matériaux de petite taille (53), c'est une science de design, de fabrication et d'application de produits à l'échelle moléculaire. Cette technologie s'occupe de développer toujours plus performantes grâce aux propriétés permises par l'échelle nanométrique.

Les **nanosciences**, quant à elles, englobent l'exploration des NP afin de saisir leurs implications à l'échelle macroscopique.

Ainsi, les nanotechnologies tirent parti des principes élaborés par les nanosciences.

Les nanotechnologies et les nanosciences se sont révélées particulièrement adaptées pour leur application dans les sciences biologiques, donnant naissance au concept de nanobiotechnologie. Cette discipline émerge en tant que domaine scientifique distinct et spécialisé, résultant de l'intégration de méthodes, de techniques et de protocoles issus de divers domaines scientifiques tels que la nanotechnologie, la biologie et la biochimie. Cette

convergence a conduit à l'élaboration de méthodologies et de matériaux uniques et novateurs (54).

Par ailleurs, en raison de leurs dimensions extrêmement réduites, les NP et d'autres nanostructures ont la capacité de traverser les membranes cellulaires, interagir avec les organites cellulaires et induire des effets spécifiques (54–56). Par conséquent, les nanostructures jouent un rôle prépondérant dans le développement des systèmes de délivrance de médicaments, des agents de contraste, des phénomènes photothermiques et des techniques d'imagerie médicale (54,57,58).

En chirurgie dentaire, les applications de la nanotechnologie sont vastes, allant du diagnostic et la prévention en passant par les matériaux de soins, tout ceci dans les différentes spécialités de prises en charge, que celles-ci soient en endodontie, en soins conservateurs, en parodontologie, en esthétique et même l'implantologie (59).

En parallèle et bien que les nanosciences et la technologie représentent des domaines scientifiques et technologiques en plein essor et intrinsèquement intéressants, l'ajout du préfixe "nano" ne garantit pas toujours une meilleure qualité. Parfois, ce préfixe est utilisé pour promouvoir des produits dentaires sans preuve clinique suffisante démontrant que la version nanométrique d'un matériau est nettement supérieure à la version conventionnelle du produit. Cependant, il semble que l'ajout du préfixe "nano" puisse stimuler les ventes et de ce fait pourrait être uniquement commercial (52).

1.2.3. Conception de nanoparticules

Une variété d'approches de synthèse pour les NP ont été développées, et elles peuvent être catégorisées soit comme la méthode descendante (*top-down*) ou ascendante (*bottom-up*), comme illustré dans la Figure 5.

Approche descendante « *top down* »

En ce qui concerne l'approche descendante, également connue sous le nom de l'approche *top-down*, la conception des nanoparticules consiste à partir de matériaux de taille supérieure pour les réduire à l'échelle nanométrique. Cette méthode implique la manipulation de matériaux massifs ou de structures plus grandes pour créer des nanoparticules de taille désirée en utilisant des techniques de miniaturisation des matériaux.

En effet, des méthodes telles que l'ultrasonication, l'ablation laser et la décomposition thermique, la lithographie, la gravure ionique et le broyage mécanique ont été introduites pour fractionner les matériaux en vrac en échelles nanométriques (60). Il s'agit principalement de procédures mécaniques de broyage ou de mécano-synthèse (61). Dans de telles approches, une haute énergie ou une pression élevée sont nécessaires. Ces techniques permettent de réduire progressivement la taille des matériaux pour obtenir des NP aux dimensions souhaitées (61).

L'approche descendante offre un contrôle précis sur la taille, la forme et les propriétés des NP produites, ce qui en fait une méthode très utilisée dans de nombreux domaines. Elle permet également la production à grande échelle de NP avec une grande reproductibilité, ce qui est crucial pour de nombreuses applications industrielles et commerciales.

Approche ascendante « *bottom up* »

L'approche dite ascendante ou *bottom-up* est une technique très utilisée dans des centres et laboratoires de recherche en nanoscience. Les NP sont synthétisées par l'accumulation de matériaux des atomes aux agrégats jusqu'aux structures nanométriques en utilisant des procédures chimique et biologique (62). Des méthodes telles que la réduction photochimique, la précipitation chimique, la microémulsion, la réduction microbienne et les méthodes hydrothermales sont couramment utilisées dans la synthèse des NP (61).

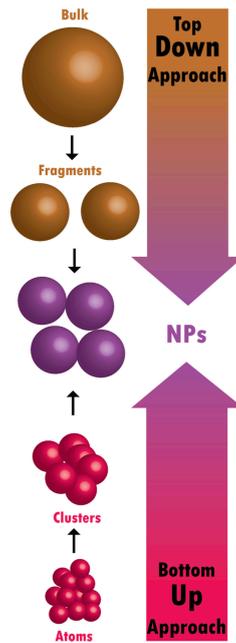


Figure 5 : Schéma qui représente les deux approches de synthèse de nanoparticules, la méthodes descendante « Top-down » et ascendante « Bottom-up » (63,64).

Les deux méthodes présentent des avantages et des inconvénients distincts. L'approche ascendante offre une flexibilité très importante en termes de contrôle et de diversité des structures, tandis que l'approche descendante permet de produire des quantités de matière importantes, bien que le contrôle de la taille des particules obtenues puisse être complexe. L'approche ascendante repose principalement sur des procédés chimiques et physiques, tandis que l'approche descendante favorise les procédés mécaniques.

1.2.4. Propriétés des nanoparticules



Figure 6 : Schéma synthétique qui répertorie les propriétés des NP. Adapté à partir de Altammar et al. (63).

Propriétés morphologiques

Taille

Les propriétés des NP sont souvent influencées par leurs caractéristiques morphologiques, ce qui suscite un intérêt considérable. Il existe différents

moyens de caractériser la taille et la morphologie des NP mais la microscopie électronique, à transmission ou à balayage, est ce qui est le plus utilisée.

Plusieurs études ont évalué la biodistribution des NP de différentes tailles dans le corps humain après son exposition. En effet, Sonavane et al. (65) ont injecté par voie intraveineuse différentes tailles de nanoparticules de 15 à 200 nm et ont constaté que l'accumulation de NP dans divers tissus (foie, poumons, rate et reins) dépendait de la taille ; les NP les plus petites ont pu traverser la barrière hémato-encéphalique (65,66).

Il a été démontré que la taille des NP affecte également leur clairance de la circulation. L'élimination rénale des particules dont le diamètre est inférieur à 5-6 nm est rapide tandis que l'élimination des particules plus grandes, supérieur à 200nm de diamètre, est plus rapide au niveau du foie et de la rate (67). Les particules de grandes tailles soit supérieur à 100 nm sont éliminer par le système de phagocytaire mononucléaire assuré essentiellement par les cellules hépatiques, de la rate ainsi que de la moelle osseuse (68,69).

La cytotoxicité est aussi en lien la taille des NP, les NP les plus petites sont celles qui sont les plus toxiques. Ceci a été mis en évidence par Gao et al. (70), après avoir comparé la réponse cellulaire suite à une exposition de différentes NP dont les tailles étaient soit de 8 nm ou de 37 nm, les résultats ont montré que la toxicité était plus importante après l'exposition cellulaire aux NP de 8nm (70).

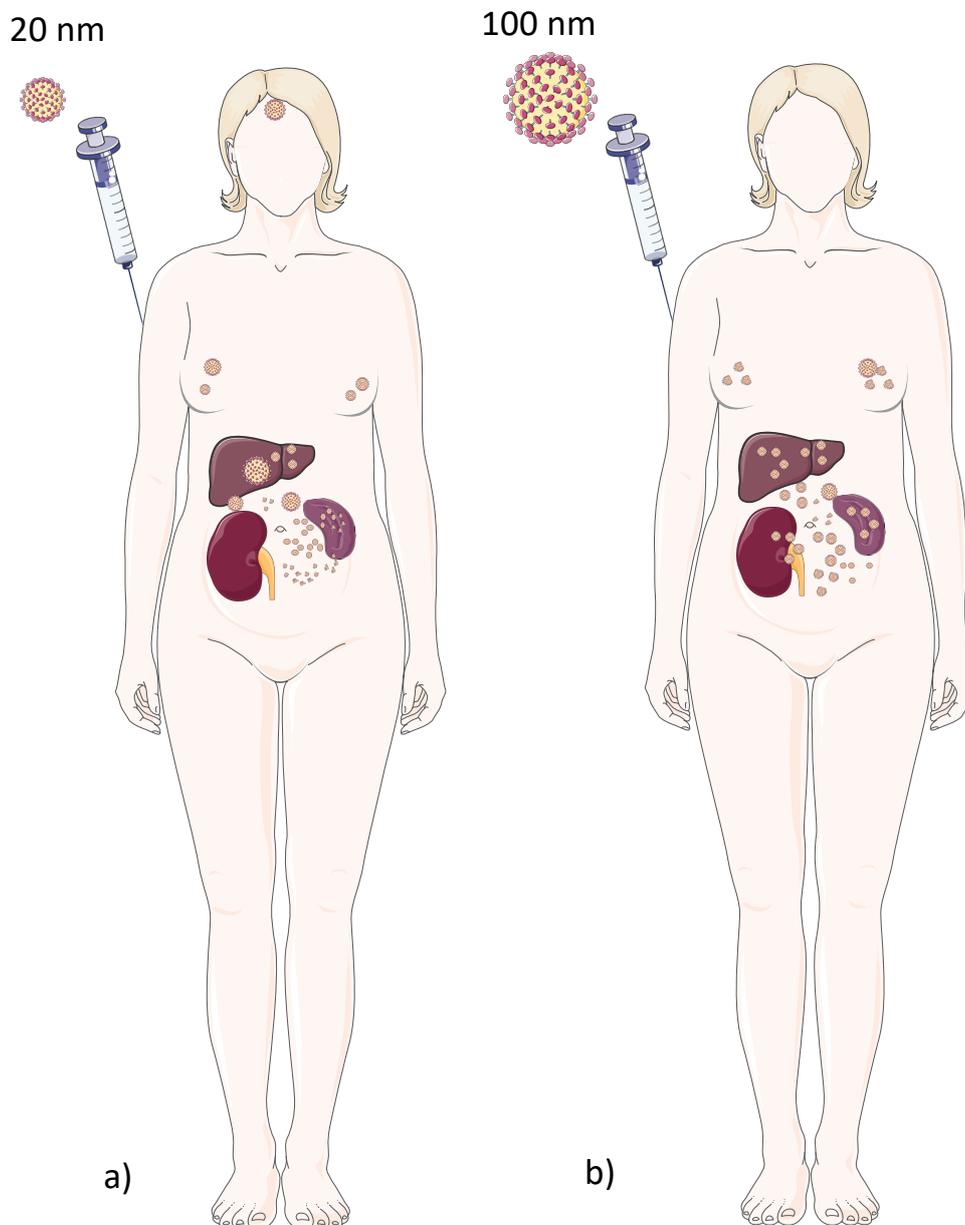


Figure 7 : Schéma qui illustre la biodistribution de NP en fonction de la taille : **a)** Les NP de 100 nm se situe principalement au niveau du foie, de la rate et du rein, des traces peuvent se trouver au niveau du sein. **b)** Les NP de 20 nm se retrouvent majoritairement dans le rein en premier lieu mais aussi au niveau de la rate et du foie ainsi que des traces au niveau du sein et du cerveau. Schéma adapté à partir de (71).

Forme

La taille des NP est le principal déterminant de leur absorption par les macrophages, cependant, leur forme contribue également de manière significative à réguler cette absorption.

Il existe différentes formes de NP. Celles-ci peuvent être à 1 dimension comme les nanotubes, les nanofils ou les nanofilaments. Les NP à 2 dimensions sont sous forme de feuillets ou de disque. On retrouve également des NP non sphériques à 3 dimensions (71).

Lorsque ces NP non sphériques interagissent avec les macrophages, l'angle de contact initial détermine ensuite le taux d'internalisation (71,72). Une particule alignée avec son grand axe parallèle à la membrane cellulaire est internalisée plus lentement que celles alignées avec son petit axe parallèle à la membrane. Les NP filiformes sont internalisées plus rapidement lorsqu'elles sont perpendiculaires à l'axe cellulaire ($\theta = 90^\circ$). L'internalisation diminue lorsque les NP sont tangentes à la membrane du macrophage. Pour les NP sphériques, le taux d'internalisation est indépendant de θ en raison de leur symétrie (Figure 8) (71–73).

La caractérisation structurale des NP est primordiale avant toute étude de composition. Celle-ci fournit diverses informations sur les propriétés globales du matériau étudié. Plusieurs méthodes existent pour évaluer la forme des NP :

- Diffraction des rayons X (XRD)
- Rayons X à dispersion d'énergie (EDX)
- Spectroscopie photoélectronique par rayons X (XPS)
- Résistance d'isolement (IR)
- Spectroscopie Raman
- Analyse de la surface Brunauer-Emmett-Teller (BET)
- Analyseur Zêta Sizer
- Microscopie électronique à transmission (MET)

- Microscopie électronique à balayage (MEB)

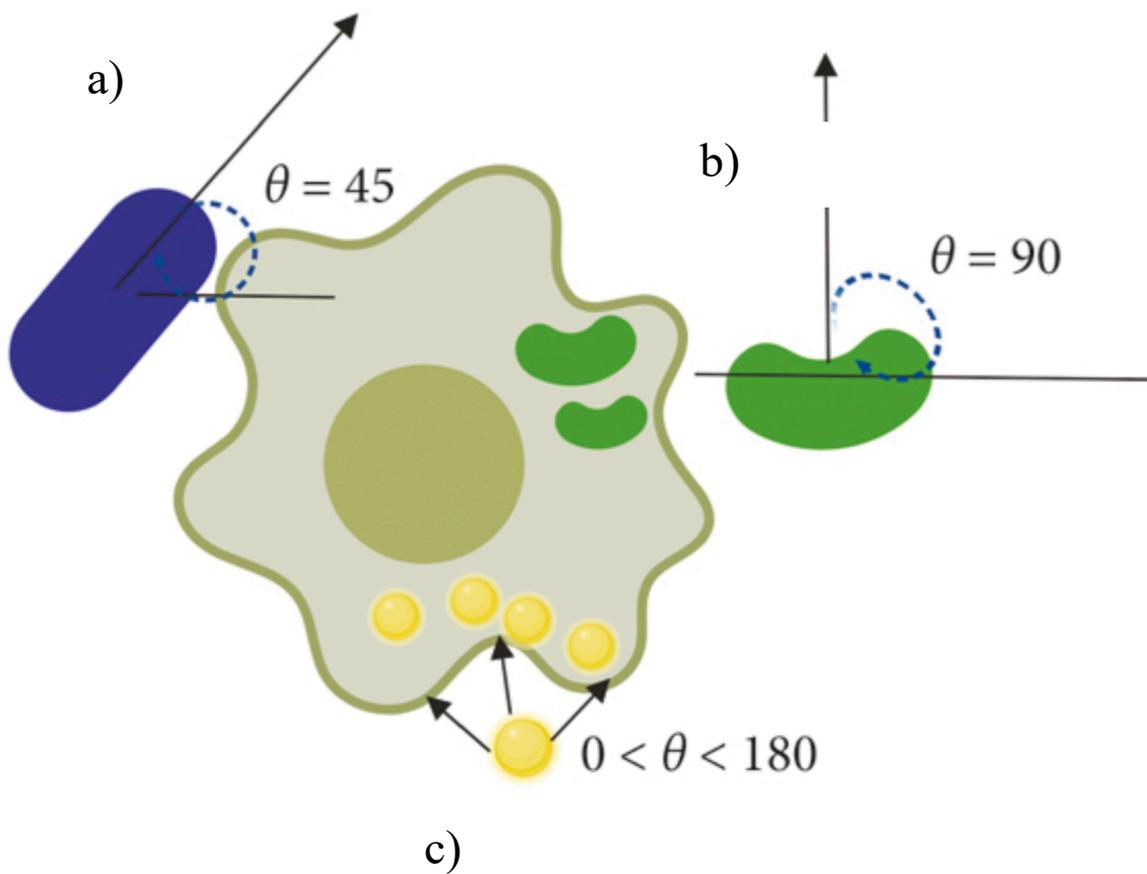


Figure 8 : Effet de l'angle de contact sur l'efficacité de l'internalisation (73).

Certains types de NP sont à l'origine de toxicité et celle-ci, dans certains cas, est liée à la forme des particules. Dans ce sens, Auclair et al. (74) ont démontré que les NP d'argent (AgNP) sont cytotoxiques au dépend de la morphologie. En effet, l'étude propose l'évaluation de la toxicité de trois formes distinctes (sphérique, cubique et prismatique) d'AgNP sur *H. vulgaris*. Afin de se focaliser sur les effets liés à la morphologie, les NP étaient dans la même gamme de tailles avec le même revêtement de surface. Une toxicité dépendante de la forme a été observée avec les AgNP, où la forme sphérique était la plus toxique, suivie par la forme prismatique des AgNP. Cependant, aucune toxicité significative n'a été observée avec l'AgNP de forme cubique (74).

De même, Champion et al. (75) ont comparé différentes formes de NP polymériques; ils ont conclu que les particules allongées avec un rapport longueur/largeur des NP plus élevé sont moins susceptibles d'être éliminées par le système immunitaire (76). De plus, les particules allongées présentaient des temps de circulation sanguine plus longs et évitaient la phagocytose, en fonction de l'angle de contact lorsqu'elles rencontraient les macrophages (75).

Surface spécifique

Due à leur taille minuscule, les NP ont une grande superficie et cette caractéristique typique offre un vaste champ d'applications. De ce fait, la mesure de la superficie des nanomatériaux permettrait de mieux comprendre leurs propriétés, leurs comportements, et leurs dangers. La méthode BET est la meilleure technique pour déterminer la surface des matériaux NP. Cette technique repose sur le principe d'adsorption et de désorption, ainsi que sur le théorème de BET.

Il a été rapporté qu'à masse unitaire égale, les NP de plus petite taille permettent à davantage de particules et à une plus grande surface de participer à des actions biologiques par rapport aux particules de plus grande taille, ce qui pourrait être l'origine de leur effet toxique plus important.

Lu et al. (77) ont injecté par voie veineuse à des souris des particules de silice de 30, 70 et 300 nm à différentes doses. Les résultats ont montré que lorsque les surfaces des particules injectées étaient similaires les unes aux autres ; bien que le nombre de particules étaient différents ; l'étendue des lésions hépatiques étaient également similaire. Cela signifie que même si le nombre de particules peut exercer une certaine influence sur la toxicité *in vivo*, la surface pourrait être un facteur plus critique pour la toxicité à la fois des particules de taille nanométrique et micrométrique (77). Une conclusion d'appui a été obtenue à partir de l'étude de Nemmar et al. (78). Les résultats ont manifesté que l'altération de l'homéostasie vasculaire était plus prononcée dans

le groupe traité aux NP de 50 nm que dans le groupe traité aux particules de 500 nm après une administration intrapéritonéale. Les auteurs l'ont attribuée aux rapport surface/volume élevé, qui diminuait dans la direction opposée à la taille et favorisait les interactions biologiques, entraînant de ce fait une toxicité vasculaire et systémique plus importante (78).

Propriétés chimiques

Charge

La surface de charge est souvent mesurée comme étant le potentiel zêta (ξ) et elle est mesurée par l'analyseur Zêta Sizer. Différentes études affirment que la charge de surface détermine le sort des NP. Effectivement, la charge de surface joue un rôle crucial dans la stabilité des particules et influence directement leur niveau de toxicité. En effet, les nanoparticules chargées positivement présentent une affinité élevée pour la membrane cellulaire par rapport à celles qui sont chargées négativement ou neutres (79,80). Il semble donc que la surface des particules puisse également jouer un rôle important en ce qui concerne la toxicité, car elle détermine le premier contact direct avec les matériaux biologiques et la surface cellulaire ainsi que ses composants.

Schaeublin et al. (81) ont trouvé que les NP d'or chargées entraînent la mort cellulaire par apoptose, tandis que les NP d'or neutre provoquent la nécrose dans les lignées cellulaire HaCaT.

Il est important de noter que la charge de surface influence sur la composition de protéine biologique à la surface des NP et conditionne de ce fait toutes les interactions chimiques et biochimiques qui succèdent (82).

Surface (bio)chimique

La surface chimique ou biochimique est formée suite au contact des NP avec le matériel biologique. Par conséquent, les NP sont revêtues par une grande variété de protéines, ce qui est appelé le « *corona* protéique ». Par

conséquent, le *corona* peut modifier les propriétés des NP en masquant leurs caractéristiques de surface (83,84). Aussi, il a été reconnu que le temps d'exposition dans la circulation sanguine est le facteur qui conditionne la composition biomoléculaire des NP ; de plus, les nouvelles propriétés conférées aux NP par le *corona* deviennent le principal facteur qui contrôle la nanotoxicité et/ou l'effet thérapeutique des NP dans le corps (71). À ce jour, de nombreux efforts ont été consacrés à la compréhension de la composition et des implications biologiques du *corona* protéique (85). Comprendre en profondeur les interactions NP-protéines est essentiel dans le développement de la délivrance ciblée de nanomatériaux dans le domaine de la santé (86).

D'importantes études ont été menées pour comprendre la formation de la *corona* protéique sur différentes formes de NP (83,87,88). Il a été démontré que de nombreux facteurs pourraient influencer de manière significative l'épaisseur et la composition des *corona* protéiques, notamment les propriétés physico-chimiques des NP : chimie de surface, charge, taille, forme, solubilité, les affinités de liaison aux protéines et le temps d'exposition (83,89–91).

Biocompatibilité

Le concept de biocompatibilité repose sur l'interaction adéquate entre le matériau et son environnement biologique ; se manifestant par l'absence de réponse toxique ou immunitaire du biomatériau traité (cellule, tissu ou organisme) (92,93). Très fréquemment, la biocompatibilité a été décrite comme la propriété d'un matériau/dispositif spécifique d'être compatible avec un tissu ou un organisme vivant. Une biocompatibilité est obtenue lorsque l'interaction entre le nanomatériau et l'hôte n'induit pas de résultats indésirables tels que le stress oxydatif, les dommages à l'ADN, la mutagenèse ou l'apoptose (94,95). La cytotoxicité est généralement liée à l'impact négatif sur une lignée cellulaire spécifique. Ainsi, la cytotoxicité est généralement évaluée en premier lieu par des tests spécifiques réalisés *in vitro* puis *in vivo*. En réalité, il a été observé que

la cytotoxicité et la biocompatibilité sont régies par plusieurs facteurs, qui incluent les propriétés physico-chimiques inhérentes des NP et la manière dont elles sont délivrées dans le corps (96).

Des méthodes de modification de la surface des NP existent pour optimiser leur biocompatibilité. La surface de la plupart des NP peut être fonctionnalisée par des liants polymères, de l'ADN hybridé, des protéines, des membranes cellulaires, ou des produits chimiques inorganiques tels que des métaux et des revêtements céramiques (97). Cependant, à ce jour, le rôle du revêtement de surface n'est pas encore clair (98). Il reste à améliorer l'interaction spécifique des différents revêtements et le mode de distribution (71).

Stabilité

Le terme « stabilité des NP » est utilisée pour décrire la conservation d'une propriété spécifique d'une nanostructure, tels que la taille, la chimie de surface, l'aggrégation, la forme, etc. (99). Cette stabilité n'est maintenue que pendant une période limitée, car toutes les nanostructures sont intrinsèquement défavorables du point de vue thermodynamique et énergétique par rapport aux structures de la même composition chimique mais à plus grande échelle (99).

La nature et la concentration des agents réducteurs et stabilisants jouent un rôle important dans la distribution de taille et la forme des NP lors de leur synthèse, ce qui détermine largement les propriétés fonctionnelles des NP.

Widoniak et al. (100) ont décrit la préparation de dispersions colloïdales d'argent avec des tailles moyennes de 1 nm jusqu'à 6 μm et diverses formes (sphères, plaques, aiguilles ou feuilles) par réduction des ions argent avec différents réducteurs et divers agents stabilisants polymériques (101). Le contrôle de la forme des NP et de la distribution de taille peut également être obtenu en ajustant soigneusement d'autres conditions expérimentales, par exemple : la température, la vitesse de mélange, l'agitation et la durée de réaction (101). Aussi, il a été mentionné dans certaines études que la stabilité

des NP pouvait être préservée, à long terme, lorsque les NP étaient conservées dans des conditions de stockage standards : à température ambiante, à l'abri de la lumière et à l'abri de l'humidité (102,103).

La modification de la surface des NP pourrait être un moyen également de conserver leur stabilité (104,105). L'encapsulation offre une protection complexe du noyau de la cargaison et permet la modulation de la cytotoxicité, comme l'illustrent les travaux de Lv et al. (106). L'encapsulation des NP d'or thérapeutiques dans des nanosphères hydrogel a entraîné une augmentation de la stabilité et de l'efficacité de capture cellulaire, tout en réduisant de manière significative les niveaux de stress oxydatif chez les cellules souches mésenchymateuses (106).

Propriétés magnétiques

Cible

Une grande majorité des NP possède des propriétés magnétiques. Ceci leur offre de grands avantages car elles peuvent permettre la fixation sélective à une molécule fonctionnelle, conférer des propriétés magnétiques à la cible, et permettre la manipulation et le transport vers un emplacement désiré grâce au contrôle d'un champ magnétique produit par un électro-aimant ou un aimant permanent. Les transporteurs de NP magnétiques se composent de trois parties fonctionnelles : un noyau magnétique, un revêtement de surface et un revêtement extérieur fonctionnalisé (107).

La caractéristique de ciblage est très importante dans les différentes applications des NP. Les NP métalliques spécifiquement ont le potentiel de diriger des agents thérapeutiques vers des sites spécifiques dans le corps, améliorant ainsi l'efficacité des traitements médicaux (108).

Propriétés optiques

Les caractéristiques optiques des NP métalliques sont principalement dictées par l'excitation collective des électrons de conduction induite par

l'interaction avec le rayonnement électromagnétique. Ces phénomènes sont notés dans les particules d'or, d'argent et de cuivre, en raison de la présence d'électrons de conduction. L'interaction du champ électrique du rayonnement incident conduit à la formation d'un dipôle électrique dans la particule, engendrant ainsi une force à une fréquence de résonance particulière pour contrebalancer cet effet. Il est évident que les propriétés optiques sont dépendantes de la taille et de la forme et de la composition des particules (109).

1.3. Les nanoparticules en science odontologique

Le nombre de nanomatériaux dentaires a considérablement augmenté ces dernières années. Une variété de nanomatériaux dentaires commerciaux sont disponibles et font l'objet de recherches. Les applications de la nanotechnologie en odontologie sont vastes. Elles comprennent les diagnostics dentaires, l'odontologie conservatrice et préventive, les matériaux dentaires, l'endodontie, l'esthétique, la parodontologie, l'implantologie ainsi que la dentisterie régénérative (59) :

- En parodontologie, les NP contribuent à la régénération parodontale au niveau des cellules ligamentaires.
- En odontologie conservatrice, l'incorporation de NP dans les composites améliore l'esthétique, la finition de surface et la résistance à l'usure.
- En orthodontie, l'utilisation de NP sur les arcs pourrait améliorer leur texture, agissant ainsi comme des agents réduisant la friction entre l'arc et les attaches.
- Dans le domaine de prothèse amovible, l'addition de NP aux polymères réduit le risque de stomatite prothétique.

- En endodontie, l'ajout de NP aux ciments d'obturation ainsi qu'aux solutions d'irrigation confère une action antibactérienne ainsi les NP participent à la désinfection ;
- En implantologie, l'incorporation de NP sur les surfaces des implants pourrait contribuer à la prévention de la péri-implantite en raison de leur effet antibactérien, favoriser la régénération osseuse et jouer un rôle clé dans l'ostéointégration.

La Figure 9 met en lumière les divers nanomatériaux en odontologie. Les nanobiomatériaux dentaires ont fait l'objet d'études approfondies et se classent principalement en quatre catégories : métaux, céramiques (incluant carbonés, lentilles céramiques et verres), et polymères naturels ou synthétiques (110).

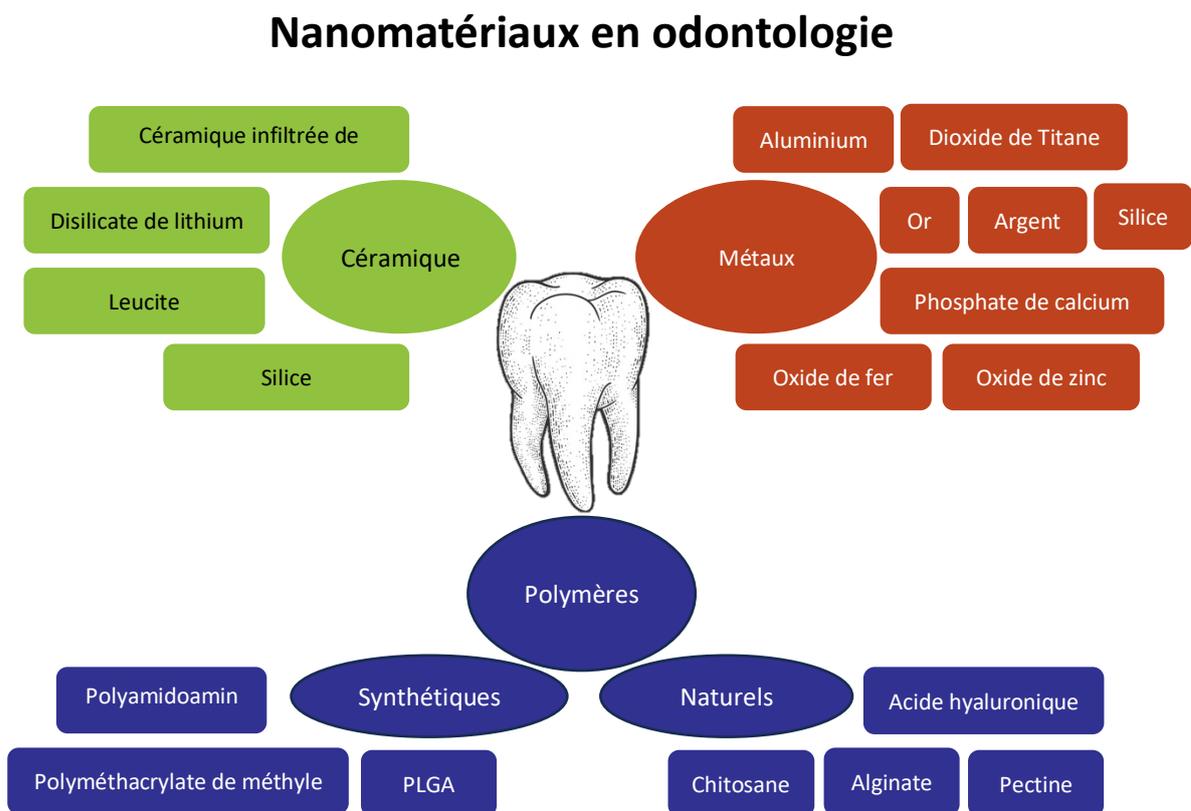


Figure 9 : Illustration schématisée des classes de matériaux de base utilisées en odontologie. (111)

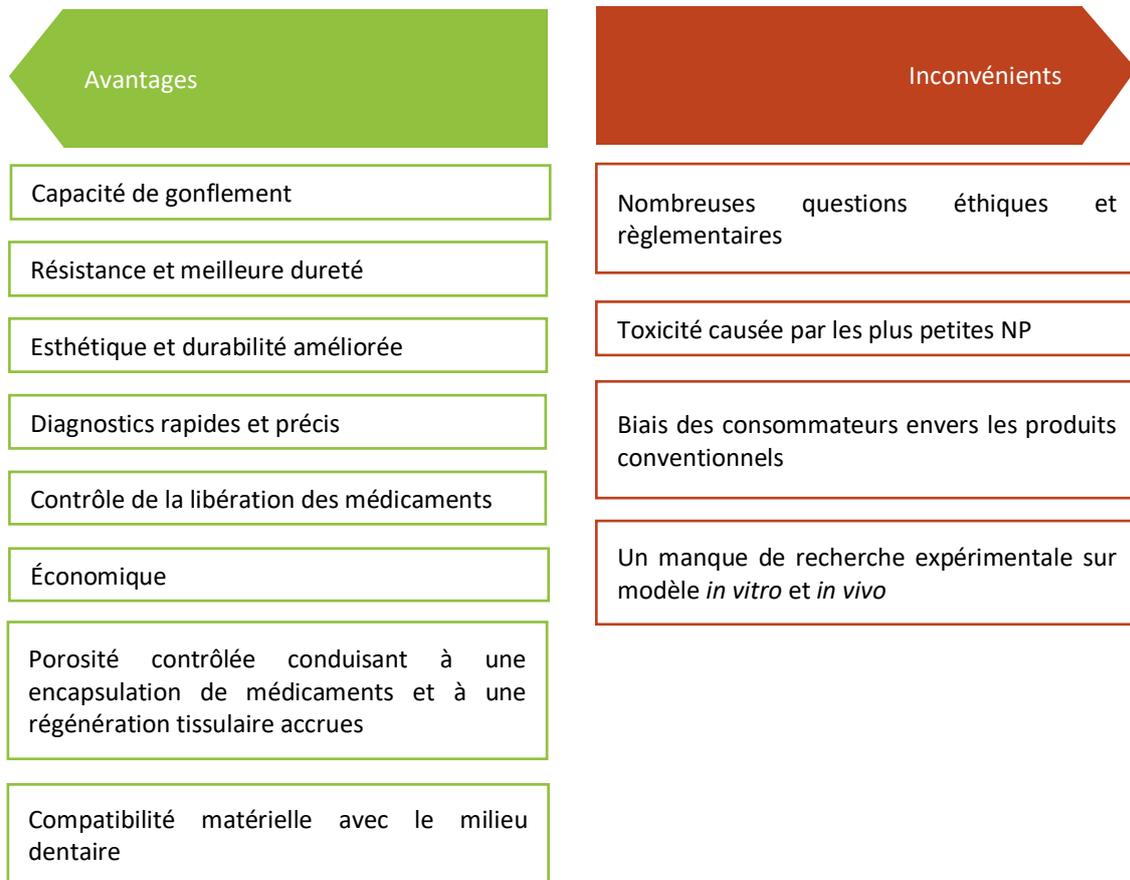
L'ajout des NP aux matériaux dentaires offre de nombreux avantages (Tableau 2) comme leur capacité d'épaississement, une meilleure résistance, une durabilité améliorée, une compatibilité avec les matériaux dentaires, etc.

En résumé, les fonctions recherchées en ajoutant des NP aux produits dentaires sont (23) :

- Une fonction antimicrobienne :
 - Antibactérien et antifongique
 - Antiviral
- Une fonction d'amélioration :
 - Renforcement
 - Protection contre l'usure
- Et une fonction thérapeutique :
 - Anti-caries
 - Anti-biofilm
 - Anti-inflammatoire
 - Éclaircissement
 - Régénération

Cependant, elles posent des défis en termes de toxicité et de réglementation (111).

Tableau 2: Illustration des avantages et inconvénients de la recherche en nanodontologie. Adapté à partir de Sreenivasalu et al. (111).



1.3.1. Odontologie préventive

La prévention est le fondement essentiel de toute prise en charge, elle revêt une importance primordiale pour garantir la santé dentaire. Pour cela, plusieurs NP documentées dans la littérature ont montré un potentiel antimicrobien comme prévention de la carie dentaire par le contrôle du biofilm et par la reminéralisation. Les produits d'hygiène buccale tels que les dentifrices ainsi que les solutions de bain de bouche ont été « nano-modifiés ». Par exemple, le fluorure de nanocalcium a été ajouté à certains bains de bouche afin de réduire l'activité carieuse et diminuer la perméabilité de la dentine (112). De plus, il a été rapporté que les dentifrices contenant des NP de carbonate de calcium ; une substance physiologique naturelle dans la dent ; et de

trimétaphosphate de sodium nanométrique favorisent la reminéralisation des lésions carieuses précoces par rapport à un dentifrice conventionnel sans nano-additifs (113).

Selon les résultats d'une étude *in vitro* d'Ebadifar et al. (1), les dentifrices contenant des cristaux de nano-hydroxyapatite (nHA) ont augmenté de manière significative les valeurs de dureté de l'émail humain suite à une exposition érosive, par rapport au même dentifrice sans nHA (114). Par ailleurs, des NP métalliques ont été utilisées dans de nombreux produits conventionnels pour leurs propriétés antimicrobiennes (115,116). Des chercheurs ont développé une nano-brosse à dents, en incorporant des NP d'or ou d'argent entre les poils de la brosse à dents (117). Outre sa capacité à améliorer l'élimination mécanique de la plaque dentaire, les chercheurs ont observé un effet antibactérien avec l'ajout des NP d'or ou d'argent, ce qui pourrait éventuellement entraîner une diminution notable des maladies parodontales (117). Zhang et ses collaborateurs ainsi que Cheng et ses collaborateurs ont rapporté que l'ajout de NP d'argent (AgNP) dans du diméthacrylate de quaternaire d'ammonium réduisait considérablement la viabilité du biofilm microbien (118,119).

Récemment, Ahmed et al. (1) ont passé en revue de manière exhaustive de nombreuses recherches récentes sur la synthèse à base de plantes de Ag NP (120). De même, d'autres chimies vertes ont également été rapportées et examinées par de nombreux chercheurs dans différents NP métalliques tels que le zinc (Zn) et le nickel (Ni) (121,122). De nombreuses autres NP de métaux se sont avérées jouer un rôle dynamique dans la nano-dentisterie préventive, tels que le cuivre et le titane (123).

Aussi, Kamath et al. (1) ont développé un vernis de NP d'or (AuNP) pour la reminéralisation des dents et ont trouvé des résultats positifs (124).

La capacité de prévention des NP serait plus élevée par rapport au même matériau à l'échelle micro ou macro pourrait être attribuée au fait que les éléments constitutifs inorganiques de l'émail ont une taille de 20 à 40 nm, ce qui

permet de supposer logiquement une affinité plus élevée aux particules de taille nanométrique (125,126). La recherche et développement en nanotechnologie en tient compte afin d'améliorer les caractéristiques mécaniques, physiques et réparatrices des produits dentaires.

1.3.2. Restauration dentaire

Amalgame

L'amalgame dentaire est un mélange de mercure liquide et d'un alliage métallique, il est utilisé en soins conservateurs pour les restaurations de cavités provoquées par la carie dentaire. L'amalgame est composé de mercure à 50 % ainsi que d'autres métaux comme le cuivre, de l'argent entre 22 % et 32 %, de l'étain à 14 %, du zinc à 8 % et d'autres métaux (127).

Malgré sa découverte précoce, l'amalgame dentaire reste un matériau compétitif par rapport à de nombreux matériaux nouvellement découverts, en raison de sa facilité d'utilisation, son faible coût, ses propriétés de résistance à long terme et d'autres caractéristiques.

Jusqu'à présent, de nombreuses tentatives ont été faites pour améliorer les propriétés de l'amalgame dentaire, notamment l'ajout de certains matériaux tels que l'or (Au) ou le palladium (Pa) et des matériaux organiques (128–131). L'un des derniers matériaux additifs est le palladium comme l'a évalué Colon et al. (132). D'autres matériaux ont été utilisés comme la nanopoudre d'argent et cuivre (Ag-Cu) (133) ou encore l'ajout de NP de TiO₂ (134).

Le fraisage de l'amalgame induit une toxicité avérée. Au-delà de la toxicité du mercure qui est affirmée (135), la réduction de l'amalgame dentaire en poussière provoquerait un potentiel relargage de métaux à taille ultrafine. Ainsi, l'exposition du praticien et du patient à des particules de cuivre, d'argent, d'étain et de zinc. Très peu d'informations sont fournies à propos de la caractérisation des poussières résultantes de fraisage d'amalgame. Toutefois, des études *in vitro* ont montré des effets toxiques de NP de cuivre sur plusieurs

lignées cellulaires et à différentes doses (136). D'autres recherches équivalentes qui mettent en évidence la toxicité de NP d'argent (137), de NP de palladium (138), de NP de TiO₂ (139,140) et aussi celle des NP de ZnO (141,142).

Composite

Les composites sont le résultat d'une matrice organique polymérique mélangé à des particules de charge inorganiques. Afin d'éviter la contraction excessive, ces composites sont chargés avec un taux élevé de particules, généralement entre 50 et 70 % en volume. Les composites dentaires contemporains présentent une grande variété de particules de charge en fonction de leur taille et de leur composition. Autrefois, ces composites contenaient du quartz comme charge (143,144), mais étant radio-transparent, les formulations actuelles utilisent plutôt des particules de verre radio-opaques, comprenant des éléments à forte masse atomique comme le baryum, le strontium, le zirconium ou l'ytterbium (145). Afin de maximiser le remplissage des interstices, les particules de charge sont nanométriques. Les avancées récentes dans la technologie des charges ont permis d'incorporer davantage de particules nanométriques de silice (SiO₂) de 40nm sans augmenter considérablement la viscosité du composite non polymérisé (145). Un fabricant a même développé un composite composé exclusivement de particules nanométriques (Filtek Supreme XTE, 3M ESPE) (146). L'ajout de NP a permis d'améliorer l'esthétique, l'état de surface et la résistance à l'usure du matériau.

Des chercheurs ont émis leur inquiétude liée à l'exposition du personnel dentaire suite aux polissage et fraisage du composite (19,147–150). Les préoccupations concernant les NP sont liées à leurs effets néfastes présumés sur la santé, étant donné leur grande mobilité, leur pénétration profonde dans les poumons et leur grande surface active (30,142,151,152).

Landuyt et al. (1) ont mené une étude d'identification de la poussière nanométrique de 5 types de composite : hybride, micro-hybride, 2 sortes de

nano-hybride et nanocomposite (Tableau 3) après leur manipulation avec des fraises dentaires (145). Ces chercheurs ont non seulement découvert que la concentration de particules nanométriques libérées dans l'air était majoritaire, mais aussi que les concentrations dans la zone de respiration du patient et du chirurgien-dentiste pouvait être très élevées (Figure 10).

Tableau 3: composition et charges des composites testés par Landuyt et al. (145).

Composite	Manufacturer	Classification	Resin matrix	Filler	Filler loading
Filtek Supreme XTE	3M ESPE, Seefeld, Germany	Nanocomposite	BisGMA, Bis-EMA, UDMA, TEGDMA	<ul style="list-style-type: none"> • SiO₂ (20 nm) • Zirconia-silica clusters (0.6–1.4 μm) with primary particles of 5–20 nm 	78.5 wt.% 59.5 vol.%
Gradia Direct	GC, Tokyo, Japan	Micro-filled hybrid composite	UDMA	<ul style="list-style-type: none"> • Silica prepolymerized filler (16 μm particles with 16 nm pyrogenic silica) • Silicate glass (850 nm) • Pyrogenic silica (16 nm) 	73 wt.% 64 vol.%
GrandiO	VOCO, Cuxhaven, Germany	Nanohybrid composite	Bis-GMA, TEGDMA	<ul style="list-style-type: none"> • Spherical nanoparticles of silicon dioxides (20–50 nm) 	87 wt.% 71.4 vol.%
Tetric EvoCeram	Ivoclar-Vivadent, Schaan, Liechtenstein	Nanohybrid composite	Bis-GMA, UDMA, Bis-EMA	<ul style="list-style-type: none"> • Barium alumino silicate glass (0.6 μm) • Ytterbium trifluoride* • Mixed oxide (160 nm) • Prepolymerized filler* 	82– 83 wt.% 66– 67 vol.%
Z100 MP	3M ESPE, St. Paul, MN, USA	Hybrid composite	BisGMA, TEGDMA	<ul style="list-style-type: none"> • Zirconia silica (0.01–3.5 μm) 	84.5 wt.% 66 vol.%

Abbreviations: Bis-EMA, ethoxylated bisphenol A glycol dimethacrylate; BisGMA, bisphenol A diglycidyl dimethacrylate; TEGDMA, triethylene glycol dimethacrylate, UDMA, urethane dimethacrylate.

* Information not provided by the manufacturer.

De manière plus précise, les composites nano-hybride (GrandiO) et les nanocomposites (Filtek Supreme XTE) ont libéré quasiment que des particules <100 nm, lorsque le composite micro-hybride a généré la proportion la minime de particules <100 nm. Parallèlement, le composite hybride a aussi créé des concentrations importantes de particules <100 nm. Cependant, à la différence des autres composites, il révélait une distribution diphasique ; à la fois des particules micrométriques mais également des NP (Figure 10).

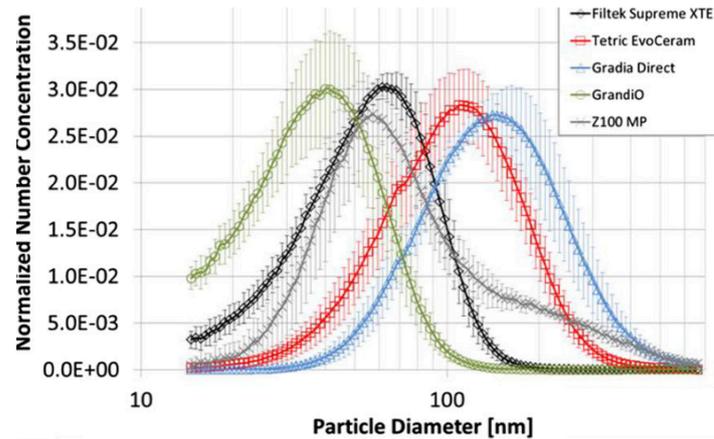


Figure 10 : Mesure de la taille de particules par balayage. Échantillonnage près de l'action de fraisage (1).

Bogdan et al. (1) ont, quant à eux, identifié, d'une part, la taille des particules issues du fraisage de composite mais aussi leur composition chimique (153). Leur étude a mis en évidence que trois tailles de nanoparticules étaient identifiées : 75 nm, 25 nm et 7 nm. L'analyse par microscopie électronique à transmission a révélé la présence de particules de carbone graphite, de carbone amorphe (Figure 11), de résine et des particules huileuses (153).

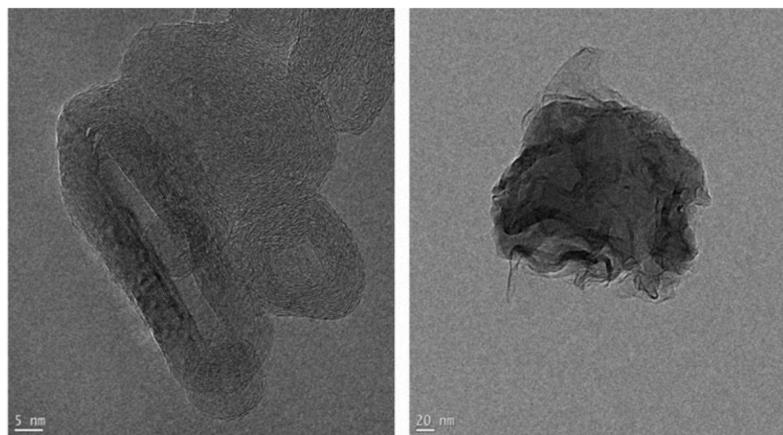


Figure 11 : Images de microscopie électroniques à transmission. **(a)** particules de carbone de graphite, **(b)** particules de carbone amorphe. (153)

En 2018, Cokic et al. (154) ont testé 7 sortes de composites commercialisés (Tableau 4) qui représentent plusieurs types de matériaux (nano-composite, micro-hybride, nano-hybride, de consistance fluide (flow) ou sous forme de pâte. Il a été démontré par d'autres études la présence de NP (<100

nm) dans tous ces types de composites (Tableau 3, Tableau 4) (155). Les composites fluides sont chargés jusqu'à 60-75 wt% de NP tandis que les composites en pâte représente 85 wt% de charge (156). Cokic et al. (1) en utilisant la microscopie électronique à transmission couplée à la spectroscopie de dispersion d'énergie (TEM-EDS) ont montré que les particules de poussière composite de tous les composites présentaient des pics de silice (Si), ainsi que certains autres éléments caractéristiques (Tableau 4). Des pics représentant la zirconium (Zr) ont pu être observés pour Filtek Supreme XTE et Durafil VS, ce qui peut être attribué à des agrégats sphériques Si-Zr. GrandioSO, Herculite XRV Ultra, Spectrum TPH3, Herculite XRV présentaient des pics de Ba et Al (GrandioSO), qui pourraient être attribués à des verres barium-silice-aluminium) souvent utilisés avec la Zr pour améliorer la radio-opacité du composite (154).

Les résultats de la distribution des tailles des particules ont révélé que tous les composites produisaient principalement des particules à l'échelle nanométrique (< 100 nm) avec une valeur de 30 à 50 nm pour le fraisage à sec et de 20 à 30 nm pour le fraisage avec eau. Les plus petites particules ont été observées pendant le fraisage. Les mesures ultérieures pour les 10 minutes suivantes ont montré une légère augmentation de la distribution de la taille des particules, suggérant une croissance de taille due à l'agglomération des particules (154).

Tableau 4 : Analyse élémentaire par microscopie électronique à transmission couplée à la spectroscopie à dispersion d'énergie (EDS) des particules ultrafines générées lors du fraisage des différents composites avec ou sans eau.

Composites	EDS	Diamètre fraisage sans eau	Diamètre fraisage avec eau
Filtek Supreme XTE	Si, Zr	40nm	26nm
GrandiSO	Si, Al, Ba	45nm	27nm
Herculite XRV Ultra	Si, Ba	38nm	29nm
Spectrul TPH3	Si, Ba	39nm	28nm
Herculite XRV	Si, Ba	40nm	24nm
Durafil VS	Si, Zr	54nm	35nm
Heliomolar flow	Si, Yb	43nm	36nm

Finalement, Camassa et collaborateurs (20) ont évalué le potentiel toxique des poussières de composite (FiltekTM Z250 et FiltekTM Z500) générées après fraisage sur modèle *in vitro* de cellules pulmonaires humaines (20). Aucune toxicité n'est observée lors de l'exposition des cellules à une faible dose de poussière de NP issues de composites bien que la microscopie électronique montre la présence des NP dans le cytoplasme. Une toxicité importante est observée aux doses maximales après 48h et 72h d'exposition. Une toxicité cellulaire est notée à 20 g/cm².

Par ailleurs, Iliadi et ses collaborateurs (1) ont mené une étude afin d'évaluer les preuves existantes sur les propriétés des matériaux générés suite

au fraisage des composites dans un cabinet dentaire. Les conclusions des données soutiennent une augmentation du pourcentage de distribution des particules de taille <100 nm pour le nano-composite Filtek Supreme XTE par rapport à l'hybride conventionnel Z100MP et au nano-hybride Tetric EvoCeram. En ce qui concerne la cytotoxicité des particules aérosolisées générées, les deux nanocomposites Filtek Supreme XTE et le nanohybride GradiO ont révélé des effets négatifs sur la viabilité des cellules épithéliales bronchiques à 330–400 $\mu\text{g/mL}$ pendant 24 heures, sans aucune différence enregistrée entre eux (157).

Ciment de verre ionomère

Les ciments de verre ionomère conventionnels et modifiés par résine présentent des inconvénients tels qu'une esthétique médiocre, des propriétés mécaniques et une résistance à la liaison faibles, ainsi que des avantages telles que la libération de fluorure et la reminéralisation de la structure dentaire dans l'environnement oral. La chitosane, l'HA, le fluorapatite, les NP de TiO_2 , de SiO_2 et de ZrO_2 peuvent être ajoutées au ciment de verre ionomère afin d'améliorer ses propriétés esthétiques (158). Les verres ionomères modifiés par résine contenant des NP de fluoroalumino-silicate sont largement utilisés en pratique clinique. Dans un nouveau nanomatériau, 15 % de nanocharges de SiO_2 de taille 40 nm ont été ajoutées à l'ionomère, et une meilleure résistance à l'usure et une réduction du temps de durcissement ont été observées (159). L'ajout de nHA (100–150 nm) aux verres ionomères modifiés par résine a augmenté la résistance à la structure dentaire (160).

Kumar et al. (161) ont montré que l'ajout de NP de chitosane à raison de 10 % en poids au ciment de verre ionomère augmentait la résistance du matériau et la libération de fluorure, tandis qu'Ibrahim et al. (162) ont montré que l'ajout de NP de TiO_2 présentait une activité antimicrobienne avec inhibition de la formation de biofilm et améliorait certaines propriétés physiques.

1.3.3. Endodontie

Plusieurs types de NP, telles que les NP de ZnO et la chitosane seule ou en combinaison, ont été incorporées dans les ciments et irrigants lors des traitements endodontiques dans le but de la désinfection. Ces NP possèdent une action antibactérienne, observée par une réduction significative d'*Enterococcus faecalis* adhérant à la dentine intra-canaire (163). Des études ont mis en évidence le potentiel significatif des NP de chitosane dans la prolifération cellulaire (164). D'autant plus que les NP de chitosane sont moins toxiques que le NaOCl ou la chlorhexidine (165,166). De plus, certaines études suggèrent que le chitosane pourrait être utilisé comme auxiliaire pour des procédures telles que l'apexification (167), le retraitement endodontique (168), le coiffage pulpaire (169) et la pulpotomie (170).

Les applications des NP de ZnO en endodontie sont diverses. Dans une étude de Jowkar et al. (171), lorsqu'elles sont incorporées dans une solution EDTA pour l'irrigation, la résistance à la fracture des racines a été améliorée (171). Aussi, dans une recherche réalisée par Aguiar et al. (172), il a été rapporté que ces NP favorisaient l'alcalinisation et l'action contre *Enterococcus faecalis* lorsqu'elles étaient utilisées comme médication intra-canaire avec les NP d'hydroxyde de calcium et la chlorhexidine (172). Les NP de ZnO, présentent une excellente efficacité de scellement ainsi qu'une reminéralisation de la dentine radiculaire, renforçant ainsi la dent (173).

On retrouve également les NP de graphène, utilisées dans les procédures de régénération dentaire et dans la désinfection des canaux radiculaires (174). Il a été démontré que les NP d'oxyde de graphène étaient très efficaces contre *S. mutans* (175).

Les AgNP sont également largement utilisées en endodontie. Elles sont également efficaces contre *Enterococcus faecalis* (176,177). Ainsi que d'autres pathogènes endodontiques et parodontaux (178). Cependant, leur utilisation

peut parfois entraîner une dyschromie dentaire lors de traitements intra-canaux (179).

Les NP d'oxyde de magnésium (MgO) pourraient être utilisées comme agent d'irrigation potentiel des canaux radiculaires avec une activité antibactérienne prometteuse dans des études *in vitro* et *ex vivo* comparé à la solution de NaOCl conventionnelle (5,25 %). En effet, les NP MgO (5 mg/L) ont montré un effet à long terme statistiquement significatif dans l'élimination d'*Enterococcus faecalis* adhérant à la dentine du canal radiculaire (180). Par ailleurs, les propriétés d'obturation de la gutta-percha peuvent être améliorées avec des NP de diamant (181).

En conclusion, le nombre croissant d'études promouvant l'addition de NP dans les procédures de soins endodontiques met en évidence les qualités et les propriétés avantageuses de ces nanostructures. Les NP sont déjà largement utilisées dans plusieurs matériaux endodontiques, et d'après la littérature, leur utilisation devrait continuer à augmenter dans les années à venir. Cependant, cette expansion de l'utilisation des NP expose à davantage de nanostructures tant le chirurgien-dentiste que le patient. Par conséquent, il est essentiel de poursuivre la recherche sur les effets potentiels des NP sur la santé humaine et de mettre en place des mesures de sécurité appropriées pour garantir une utilisation sûre et efficace de ces matériaux innovants dans le domaine de l'endodontie.

1.3.4. Prothèse dentaire

Après la fabrication d'une prothèse dentaire, des essais sont réalisés par le chirurgien-dentiste afin de corriger certains défauts de la prothèse. Diverses particules de poussière sont générées pendant cette procédure de fraisage, ponçage et polissage (182) (Figure 12). Les matériaux prothétiques couramment utilisés incluent le polyméthacrylate de méthyle (PMMA), le Vitallium et la porcelaine, et la poussière résultante du meulage de ces matériaux peut

présenter différents risques pour la santé des professionnels des soins dentaires (183–186).

L'addition de nanocharges aux matériaux de prothèse dentaire entraîne une amélioration de leurs caractéristiques physiques, mécaniques et esthétiques. Par exemple, les prothèses dentaires conçues à partir de matériaux nanocéramiques présentent une grande dureté, une résistance élevée à la corrosion et une translucidité remarquable (187). De même, l'incorporation de nanocharges dans le PMMA utilisé en prothèse permet d'améliorer considérablement la résistance transversale, la dureté de surface et la compatibilité biologique du matériau, tout en réduisant son absorption d'eau et sa solubilité (188). En plus, certaines nanocharges, comme les nanoparticules de TiO_2 (189), de ZrO_2 , d' Al_2O_3 , de SiO_2 (190,191) peuvent renforcer les propriétés antibactériennes sans altérer les caractéristiques physiques des matériaux (189).

Les études de Gad et al. (1,2) ainsi que Ahmed et Ebrahim (1) ont montré une augmentation des propriétés mécaniques en ajoutant différentes tailles et quantités de nano- ZrO_2 à l'acrylique autopolymérisant (192–194). Karci et al. ont montré que les prothèses auxquelles des NP de SiO_2 avaient été ajoutées, une résistance à la flexion inférieure par rapport aux groupes auxquels des NP de TiO_2 et d' Al_2O_3 avaient été ajoutées (195). Cooper et al. (1) ont montré que l'ajout d'un petit nombre de nanotubes de carbone augmentait significativement la résistance aux chocs du PMMA (1).



Figure 12 : Quantité non négligeable et visible produite lors du fraisage de matériaux dentaires liés à la prise en charge prothétique (6).

En 2015, Ilić et ses collaborateurs (18) se sont penchés sur la caractérisation des particules dans un laboratoire de prothèses dentaires amovibles et fixées à l'aide de deux méthodologies : la diffraction laser ainsi que la microscopie électronique à balayage (18). Les échantillons de poussière inhalable ont été acquis à l'aide d'un échantillonneur personnel contenant un filtre de cellulose mélangé à une grille. Les résultats ont montré que les compositions des particules variaient, mais les matériaux les plus couramment détectés lors de l'analyse EDS étaient l'aluminium, le silicium, le nickel, le calcium et le chrome (Tableau 5).

Tableau 5 : La composition chimique des échantillons de poussière prélevés sur un prothésiste dentaire dans son environnement de travail habituel. (18).

	Concentration in mole fractions, x/%					
	Al	Si	Ca	Cr	Fe	Ni
Spectrum 1	3.89	1.67	2.14	20.68	1.34	58.05
Spectrum 2	21.98	1.92	8.53	13.21	1.04	37.49
Spectrum 3	6.29	4.02	53.24	0.00	0.00	0.00
Spectrum 4	8.31	29.88	7.15	0.00	0.00	0.00
Spectrum 5	64.56	0.63	5.73	0.63	0.51	1.03
Spectrum 6	7.51	0.63	29.15	0.00	0.00	1.64

La distribution de taille des particules basée sur le nombre a montré que la fraction de particules plus petites que 200 nm et plus grandes que 10 µm était négligeable et que la majorité des particules se situaient dans l'intervalle de

400nm-2µm. Les résultats de la distribution de taille des particules ont montré que les particules de poussière dans le laboratoire dentaire étaient principalement respirables, ainsi capables de pénétrer au-delà des bronchioles respiratoires dans la région d'échange gazeux des poumons (18).

Plus récemment, Wang et al. (1) ont testé les effets de la poussière de prothèses dentaire après fraisage sur la lignée cellulaire RAW264.7. Avant de tester la cytotoxicité, les chercheurs ont caractérisé la taille et la composition des poussières produites après fraisage de : A-1 PMMA, A-2 PMMA finement fraisé, B-1 Vitallium, B-2 Vitallium finement fraisé, C-1 céramique, C-2 céramique finement fraisée. Les résultats ont mis en évidence la présence majoritaire de carbone dans la poussière générée après fraisage du PMMA. Quant au vitallium fraisé, il contient essentiellement du chrome, cobalt et molybdène. Enfin, la poussière produite suite au fraisage de la céramique contient principalement du Si et de l'Al (182). La taille des particules selon le groupe est résumée dans le Tableau 6. En effet, la grande majorité des particules générées ont une taille micrométrique. Wang et ses collaborateurs ont rapporté que le pourcentage le plus élevé de particule <5 µm a été produit par le fraisage très fin de la céramique.

Tableau 6 : la distribution de la taille de trois matériaux fraisés utilisés en prothèse dentaire. A-1 PMMA, A-2 PMMA finement fraisé, B-1 Vitallium, B-2 Vitallium finement fraisé, C-1 céramique, C-2 céramique finement fraisée (182).

	A-1	A-2	B-1	B-2	C-1	C-2
< 5 µm (%)	4.19	8.23	0.08	1.03	12.79	21.05
5-10 µm (%)	1.57	4.3	0.62	2.37	12.74	21.25
> 10 µm (%)	94.24	87.47	99.3	96.6	74.47	47.7

Les études d'Ilić et al. ainsi que celle de Wang et al. confortent l'idée que la majorité des poussières générées lors de la prise en charge prothétique sont

des microparticules, suggérant qu'elles pourraient être évitées plus efficacement avec des mesures de prévention.

Il est important de souligner que les études menées sur les poussières produites après fraisage des prothèses dentaires sont en grande partie réalisées chez les prothésistes dentaires. Par ailleurs, il est évident que les chirurgiens-dentistes et les prothésistes dentaires sont exposés à des niveaux différents de poussières de prothèses dentaires fraisées, en raison de leurs rôles respectifs dans le processus de fabrication et d'installation des prothèses. Cependant, il est crucial de reconnaître que la composition des NP présentes dans ces poussières est similaire, quel que soit l'environnement de travail. Ainsi, bien que les dentistes puissent être moins exposés à une concentration de poussière plus élevée, ils restent exposés aux mêmes substances que les prothésistes.

1.3.5. Parodontologie

La parodontite, l'une des affections dentaires les plus répandues au monde, est aujourd'hui le principal facteur de perte de dents chez l'adulte (197). Lorsqu'une parodontite se manifeste, le traitement conventionnel implique le détartrage et le surfaçage radiculaire pour éliminer les dépôts minéralisés et le biofilm dentaire des dents affectées. Bien que ce traitement non chirurgical ait montré des améliorations significatives dans les paramètres cliniques et microbiologiques, certains foyers bactériens peuvent persister sur les racines dentaires même après son application. Face à la raréfaction de nouveaux antibiotiques sur le marché, de nombreuses recherches se concentrent sur des alternatives thérapeutiques, notamment l'utilisation de NP métalliques qui présentent une action antibactérienne puissante. Ces NP métalliques montrent des promesses considérables dans le traitement de la parodontite en tant que bactéricides/bactériostatiques, contribuant ainsi au

développement de thérapies anti-inflammatoires et antibactériennes innovantes pour cette affection.

La taille optimale pour les AgNP se situe entre 10 et 15 nm. A cette taille, leur capacité d'interagir avec les membranes cellulaires est maximale. Il a été démontré que la croissance, l'adhésion et la génération de biofilm de *S. mutans* ont été inhibées par les AgNP, comme le montrent des recherches *in vitro* (198). À une concentration de 100 µL/mL, le bain de bouche contenant des AgNP a montré une efficacité antibactérienne contre *Lactobacillus*, *C. albicans*, *S. mutans* et *S. aureus* (199).

Aussi l'utilisation des AuNP en biologie buccale est en augmentation. Ceci en raison de leur stabilité, leur biocompatibilité et leurs caractéristiques antibactériennes. Leur utilisation en parodontologie est liée à leurs caractéristiques antimicrobienne et antifongique. Les AuNP sont utilisées dans la réparation des anomalies osseuse alvéolaires et la stimulation ostéogénique avant l'implantation afin d'augmenter la régénération osseuse (200).

Dans des expériences de toxicité *in vivo*, à la fois les NP de ZnO et les celles de TiO₂ ont montré une efficacité antibactérienne considérable contre les bactéries buccales à des doses non toxiques (201,202). Cela signifie que les NP de ZnO et de TiO₂ pourraient potentiellement être utilisés comme nano-antibiotiques dans la création de divers produits d'hygiène buccale, notamment des bains de bouche et des pâtes dentaires. Les biofilms dentaires et les bactéries planctoniques buccales peuvent être gérés avec moins d'effets indésirables et moins de résistance aux antibiotiques si ces NP sont utilisées en alternative (203).

Les CuONP ont été démontrées comme étant antibactériennes et capables de prévenir la production de biofilms. L'activité bactéricide des CuNPs contre *E. coli*, *B. subtilis* et *S. aureus* est supérieure à celle des AgNPs. Les caractéristiques antimicrobiennes et métalliques d'intérêt pour les applications dentaires sont présentes dans les CuNP (197).

Finalement, Il y a un retard dans l'évaluation de la toxicité des NP tandis que le domaine de la nanomédecine se développe à une grande vitesse.

1.3.6. Implantologie

Au fil des dernières décennies, l'utilisation d'implants pour traiter les édentations est devenue de plus en plus courante. En effet, dans les années 60, Brånemark apporte une révolution dans le domaine de l'implantologie en concentrant ses recherches sur le concept d'ostéointégration (204). Concept dans lequel la recherche et le développement ne cesse d'évoluer. L'implant actuel se compose de titane qui est un excellent matériel, étant donné sa biocompatibilité avec l'os, c'est-à-dire qu'une connexion directe est obtenue entre l'os et l'implant. Le revêtement des implants avec des nanoparticules pharmacologiques telles que le nano TiO_2 , l'HA, le phosphate de calcium ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), le silicate de calcium ($\text{Ca}_2\text{O}_4\text{Si}$), le C, le graphène et les bisphosphonates permet de stimuler la bioactivité cellulaire afin d'augmenter l'intégration de l'implant ou permettre des fonctions bactéricides. La surface de l'implant à l'échelle nanométrique peut entraîner une réponse physico-chimique (liaison osseuse ou tissulaire) ou biochimique (adhésion des protéines/cellules) modifiée ou améliorée (205).

En raison de sa similarité avec les composants inorganiques de l'os, les NP d'HA est le revêtement nanométrique idéal pour les implants dentaires. Ces implants ont démontré une amélioration de l'ostéointégration, de la formation osseuse et de l'interaction os-implant (206,207). Yang et al. (1) ont étudié les effets des implants en titane revêtus de NP d'HA sur l'ostéointégration après 6 et 12 semaines d'implantation, et ont constaté que les NP de HA favorisaient l'ostéointégration (208).

Des NP de Cu, de Bi et d'Ag, connues pour leurs propriétés antibactériennes, sont utilisées pour prévenir et traiter la péri-implantite. Les NP de TiO_2 réduisent significativement l'adhérence microbienne, la rugosité et

l'altération chimique des implants, ce qui diminue considérablement le nombre de bactéries attachées à leur surface (209).

Bien que le titane ait la caractéristique de résistance à la corrosion, au contact de l'air et des fluides biologiques comme le sang et la salive, une formation d'une couche d'oxyde de titane a lieu. L'épaisseur de cette couche d'oxydation est d'environ 5 nm et elle est composée de NP. La surface de l'implant en titane est oxydée sous les formes de TiO , TiO_2 , Ti_2O_3 . Le TiO_2 stimule une réaction immunitaire qui facilite l'ostéointégration. Ce processus se déroule par l'hydrolyse de la couche oxydée du titane au contact des fluides biologiques, suivie de l'absorption d'ions, de protéines et de polysaccharides, la formation d'un réseau de fibrine et la précipitation de phosphate de calcium. Enfin, une matrice se forme autour de l'implant, complétant ainsi le processus d'ostéointégration.

De manière plus récente, les NP d'oxyde de graphène (GO) sont utilisées dans les implants dentaires améliorent la compatibilité biologique en favorisant l'intégration osseuse grâce à une meilleure adhérence et prolifération des cellules (1,2), garantissant ainsi la stabilité et la durabilité de l'implant. En outre, elles réduisent l'inflammation et favorisent la régénération des tissus, ce qui accélère la cicatrisation et améliore les résultats fonctionnels et esthétiques (1). En limitant la croissance bactérienne, en réduisant les risques de complications et en prévenant la péri-implantite, les propriétés antibactériennes intrinsèques des NP de graphène renforcent la compatibilité biologique des implants dentaires (1). Avec l'addition des NP de GO, l'ostéointégration se trouve améliorée (1).

Les NP de GO possèdent des propriétés biologiques remarquables qui les rendent très adaptées pour améliorer les matériaux d'implants dentaires réduisant la probabilité de rejet dentaire (1). Effectivement, le graphène montre une haute compatibilité avec les systèmes biologiques, ainsi il contribue à la formation rapide de caillot sanguins et à l'attraction de facteur de croissance

vers l'emplacement de l'implant (1). Il a également été démontré que le graphène stimule la prolifération des ostéoblastes contribuant au développement de nouveau tissu osseux autour de l'implant (1). De plus, la propriété de conductibilité du graphène améliore le maintien de l'interface os-implant de manière constante menant ainsi à une efficacité à long terme de l'implant.

2. Nanotoxicologie

La montée en puissance de la nanotechnologie entraîne un développement simultané de la nanotoxicologie, dont le but est d'analyser les risques sur la santé humaine liés à l'utilisation croissante des nanomatériaux, susceptible de menacer tant l'environnement que la santé humaine. Ces dernières années, la compréhension de l'interaction entre les nanoparticules et les systèmes biologiques a fait l'objet de recherches importantes, comme en témoigne le nombre d'articles traitant de la nanotechnologie et de la nanotoxicologie dans la base de données PubMed.

Pour mettre en lumière cette tendance, nous avons élaboré des graphiques représentant le nombre d'articles relatifs à la nanotechnologie et à la nanotoxicologie répertoriés dans la base de données Pubmed sur la période allant de 2013 à 2023. Pour ce faire, nous avons utilisé les termes de recherche «nanotechnology» et «nanotoxicology». L'analyse des graphes (Figure 13) révèle une tendance nette à la hausse du nombre d'articles traitant de la nanotechnologie au cours de la dernière décennie, avec une augmentation significative entre 2013 et 2023. En revanche, le nombre d'articles sur la nanotoxicologie a connu une baisse marquée pendant la même période, indiquant une diminution de l'intérêt pour cette discipline. En 2013, le nombre d'articles sur la nanotechnologie était 20 fois supérieur à celui de la nanotoxicologie, tandis qu'en 2023, cette disparité s'est considérablement accrue, avec 760 fois plus d'articles sur la nanotechnologie que sur la nanotoxicologie. Ces résultats mettent en évidence une croissance exponentielle de la recherche dans le domaine de la nanotechnologie par rapport à l'évaluation de ses dangers potentiels, suggérant une

attention disproportionnée accordée au développement technologique par rapport à la prise de conscience des risques associés.

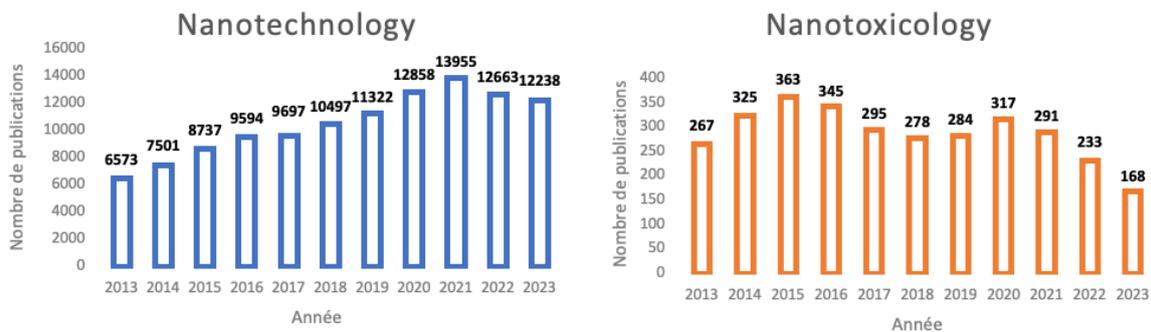


Figure 13 : la proportion de publications liées à la nanotechnologie et à la nanotoxicologie sur la base de données Pubmed de 2013 à 2023.

D'autre part, il y a eu un intérêt croissant pour l'écotoxicologie des nanomatériaux, également appelée éconanotoxicologie ces dernières années. Cependant, la recherche dans ce domaine reste moins développée que celle menée en nanotoxicologie. En effet, les données disponibles sur l'impact des nanomatériaux sur l'environnement et les différents écosystèmes sont encore limitées. L'exposition professionnelle aux nanomatériaux est associée à des risques sanitaires potentiels élevés en raison de leurs propriétés physico-chimiques uniques et variées. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré des effets néfastes potentiels de l'exposition aux nanomatériaux.

2.1. Voies d'exposition

Les effets des nanoparticules sur le corps humain varient selon la manière dont elles entrent en contact avec l'organisme, la voie d'entrée et la zone de dépôt. Effectivement, les nanoparticules dispersées dans l'air lors du fraisage ou du polissage des matériaux dentaires peuvent être principalement inhalées (30,218,219), ingérées ou absorbées par la muqueuse (219). Ainsi, ces nanoparticules peuvent pénétrer par les voies respiratoires, le système digestif ou par voie cutanée et muqueuse.

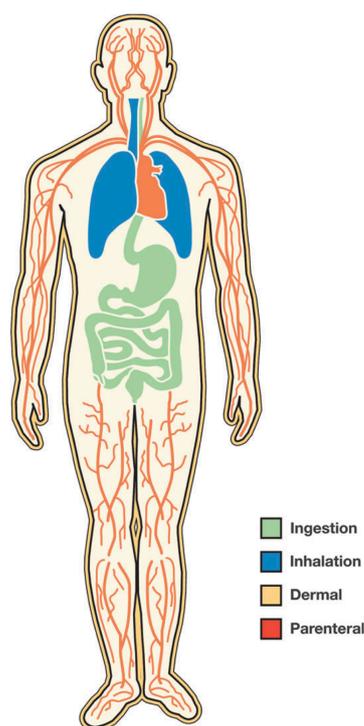


Figure 14 : Principales voies d'exposition de l'organisme aux nanoparticules (220).

2.1.1. Ingestion

La voie d'ingestion représente une modalité par laquelle les nanoparticules peuvent s'introduire dans l'organisme, franchissant le tractus gastro-intestinal (219) dont les fonctions principales incluent l'ingestion, la digestion, l'absorption et la défécation. Il est à noter qu'une exposition par inhalation peut également entraîner une ingestion, car les particules évacuées des voies respiratoires *via* l'escalator mucociliaire peuvent être avalées (30,221,222). Les NP ingérées peuvent être absorbées par les entérocytes par transcytose ou par les cellules M des plaques de Peyer (221), et leur taille influe sur leur vitesse d'absorption, les plus petites étant absorbées plus rapidement (221,223,224). Après leur absorption, certaines NP sont excrétées dans les selles et les urines, tandis que d'autres circulent dans le sang et se dirigent principalement vers le foie (225) mais peuvent également atteindre d'autres organes tels que les reins, les poumons, le cerveau, le cœur, la rate et le duodénum (137).

Il est également pertinent de souligner que des nanoparticules de diverses compositions chimiques ont été régulièrement détectées dans les tissus du côlon chez les personnes souffrant de cancer, de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. Parmi celles-ci, il a été observé des NP de C, d'acier inoxydable, de Zr, d'Ag et de silicone (226). Les particules de débris, mesurant de 50 nm à 100 μm , ont été repérées à l'interface entre les tissus sains et les tissus cancéreux. Il a été suggéré que la barrière fournie par le tractus gastro-intestinal ne suffisait pas à empêcher le passage des particules de taille inférieure à 20 μm (227).

2.1.2. Inhalation

La principale voie d'exposition aux NP sur le lieu de travail est l'inhalation, comme le confirment plusieurs études (30,218,219), c'est également la voie la plus commune d'exposition aux NP dans un cabinet dentaire (157). Une fois inhalées, les NP peuvent être transportées du tractus respiratoire supérieur vers les voies respiratoires inférieures, en particulier les bronchioles (30,218). Le dépôt de ces NP dans les voies respiratoires dépend généralement de leur taille, plus les NP sont fines et adaptées, plus elles pénètrent profondément dans les poumons, avec une accumulation prédominante dans les alvéoles.

Une fois dans les poumons, trois modes d'élimination sont possibles en fonction de leur localisation. Les NP peuvent être dissoutes chimiquement dans les fluides biologiques, être transportées par le système mucociliaire vers le nez ou la bouche pour être dégluties et éliminées par le système digestif, ou être capturées par les macrophages alvéolaires par phagocytose, entraînant une réponse inflammatoire (219,228). Diverses études ont montré que les NP peuvent franchir différentes barrières biologiques et s'accumuler dans des organes riches en macrophages, tels que le foie, la rate, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse (219,229). Certaines recherches suggèrent également que la clairance de certaines NP peut prendre jusqu'à 700 jours chez l'homme (30).

2.1.3. Cutanéomuqueux

Les NP ont la capacité de traverser le derme lorsque la peau y est exposée. Cette pénétration cutanée des NP dépend principalement de leur composition chimique, de leur taille et de l'état de la peau (230,231). Des études ont révélé que les particules dont le diamètre est inférieur ou égal à 4 nm peuvent passer à travers une peau saine, celles de taille comprise entre 4 et 20 nm peuvent traverser une peau saine ou endommagée, tandis que les NP mesurant entre 21 et 45 nm ne peuvent pénétrer que dans une peau endommagée. Cependant, les particules dont le diamètre est supérieur à 45 nm ne peuvent pénétrer aucun type de peau. Une fois dans le derme, les NP peuvent accéder à la circulation sanguine par le biais du système lymphatique (232).

En ce qui concerne la cavité buccale, celle-ci est souvent négligée en termes d'évaluation des risques liés aux NP, bien qu'elle soit une partie du tractus aérodigestif et la première porte d'administration systémique potentielle. En effet, la pénétration transmuqueuse des particules dans la muqueuse buccale est peu documentée. Aussi, les conséquences de l'absorption cellulaire et de la toxicité des NP dans un modèle buccal sont peu étudiés, même si la bouche est considérée comme la région du corps la plus exposée aux NP une fois que celles-ci sont libérées des matrices de restaurations dentaires et/ou des produits alimentaires.

Une fois entrées dans la muqueuse buccale, les NP peuvent perturber l'homéostasie physiologique du corps humain de plusieurs façons. Elles peuvent affecter directement l'épithélium buccal en générant des espèces réactives de l'oxygène (ROS). De plus, les particules libres peuvent pénétrer dans l'épithélium et se retrouver dans la circulation systémique, entraînant une translocation. Des études ont montré que les NP s'accumulent dans plusieurs organes après une administration intraveineuse (233) ou orale (234,235), ce qui peut entraîner divers effets toxiques, notamment des lésions hépatocytaires et rénales (235).

Des recherches menées en 2015 par Teubl et ses collaborateurs (236) ont montré que la pénétration dans la muqueuse buccale et les résultats intracellulaires dépendent de la taille des particules et de l'hydrophilie/hydrophobie de leur surface. Les NP de TiO₂ ont pénétré dans tout l'épithélium buccal et le tissu conjonctif, à l'exception des particules de taille inférieure à 30 nm, qui n'ont pas atteint l'épithélium inférieur (236,237). Le renouvellement de la muqueuse buccale étant assez rapide (14 jours) (237), il est important de prendre en compte le cycle cellulaire lors de l'évaluation de la toxicité des NP lors d'une exposition orale.

2.2. État de l'art sur la nanotoxicologie en milieu dentaire

Bien que les nanomatériaux influent sur notre santé de diverses manières, leur principal impact découle de la présence de produits chimiques pouvant réagir involontairement dans l'organisme. De plus, leur utilisation quotidienne accroît le contact humain avec ces matériaux. Leur taille, inférieure à la barrière physiologique de notre corps, facilite considérablement leur pénétration et leur entrée dans l'organisme.

Par conséquent, l'interrelation entre les nanomatériaux, l'environnement et les êtres vivants, y compris les animaux, les plantes et autres organismes, est inévitable (238).

Les nanomatériaux sont constitués de matériaux hautement actifs qui peuvent interagir et causer des effets néfastes. Il est crucial de surveiller les effets des nanomatériaux une fois qu'ils ont pénétré dans l'organisme, ce qui constitue une préoccupation majeure à l'heure actuelle (238).

L'utilisation généralisée des nanomatériaux dans divers secteurs tels que l'alimentation, la médecine, la consommation et la pharmacologie, conduit à une absorption accrue par contact cutané, inhalation et exposition dans la cavité buccale (238).

Enfin, il est crucial de prendre en compte la notion d'exposition cumulée. Il convient de souligner que les individus sont exposés quotidiennement à diverses NP,

et ce, à plusieurs reprises tout au long de la journée, par le biais de différentes voies d'exposition.

Il est à noter cette partie de l'exposé se concentrera sur la consolidation des conclusions issues de diverses publications portant sur les NP les plus répandues dans la prise en charge dentaire.

2.2.1. Le dioxyde de titane (TiO₂)

Les NP de TiO₂ sont des nanomatériaux largement utilisés et produits par les industries. L'évaluation de la toxicité de ces NP a été traitée sur plusieurs lignées cellulaires avec application de différentes méthodes. Il s'avère que de la même manière que les NP de ZnO, les NP de TiO₂ induisent un stress oxydatif menant une réponse inflammatoire des cellules puis à une mort cellulaire par apoptose (239).

Il a été très intéressant de noter que la majorité des recherches montrent que les NP de TiO₂ ne traversent pas la barrière cutanée lorsqu'elles pénètrent par la peau, mais seulement une petite fraction est capable de s'absorber et de se transférer vers d'autres organes. En revanche, lorsque les NP de TiO₂ sont inhalées, elles sont transportées vers le cerveau et la circulation sanguine, ce qui pourrait les conduire à atteindre d'autres organes comme les reins et le foie (240) mais aussi les poumons, la rate, le système nerveux, l'intestin et le système reproducteur (239). Plusieurs recherches indiquent que les NP de TiO₂ présentent des risques de carcinogénicité et de génotoxicité, ainsi que des effets néfastes tels que le stress oxydatif, les altérations histopathologiques et la destruction immunitaire. Très récemment, Kirkland et al. (241) ont réalisé une évaluation de la génotoxicité du TiO₂, il a été conclu l'induction d'une cytotoxicité élevée, du stress oxydatif, de l'inflammation, de l'apoptose et de la nécrose ou la combinaison de ces mécanismes secondaires à l'exposition aux NP de TiO₂ (241).

Le stress oxydatif

Le stress oxydatif est la principale voie toxique déclenchée par les NP de TiO₂. Les études existantes ont montré que ces NP étant métalliques, sont plus susceptibles de provoquer une production excessive d'ERO dans les organes cibles, notamment le foie, les reins et la rate, induisant ainsi une augmentation de la peroxydation lipidique (242). Les facteurs inflammatoires déclenchent une réponse en chaîne, entraînant une production excessive de peroxydes (243,244). Cette augmentation des peroxydes induit l'apoptose des cellules hépatiques, contribuant ainsi aux lésions hépatiques (245). Dans le même sens, une autre étude *in vivo* menée sur des souris a montré que l'administration par voie orale de NP de TiO₂ à pendant 30 jours induisait l'apoptose des hépatocytes *via* la voie ROS/ROS-p38MAPK, entraînant ainsi des altérations de la fonction hépatique (246).

La réponse inflammatoire

Il est bien connu que les NP de TiO₂ induisent l'activation des voies moléculaires de l'inflammation. Il est pertinent de souligner que le système respiratoire est particulièrement sensible aux effets inflammatoires en raison de son exposition à l'air extérieur. De ce fait, le nombre d'études sur l'exposition aux NP de TiO₂ par inhalation est bien plus élevé que d'autres voies d'exposition. Différentes études ont mis en évidence les réponses inflammatoires locales et systémiques à la suite de l'exposition du système respiratoire de rat, de souris ou de hamster aux NP de TiO₂ par inhalation ou instillation intra-trachéale (247–251).

La morphologie du TiO₂

D'autre part, la morphologie des NP de TiO₂ semble jouer un rôle crucial dans leur toxicité. Des études ont souligné les effets néfastes particuliers des NP de TiO₂ anatase par rapport à d'autres formes. Ces recherches ont révélé que les

NP de TiO₂ anatase étaient associées à des réponses toxiques plus prononcées, notamment une diminution de la viabilité cellulaire. Cela a été documenté dans plusieurs études (252–257). De manière surprenante, la taille nanométrique des NP de TiO₂ n'a pas été identifiée comme le principal facteur de leur toxicité. En réalité, il a été démontré que les particules de TiO₂ de forme micrométrique provoquent davantage de dommages ou dommages équivalents que leurs homologues nanométriques (258–260)

Internalisation cellulaire des nanoparticules de TiO₂

L'internalisation cellulaire des NP de TiO₂ est un aspect très important de la toxicité de ces dernières. Ceci étant dit, il a été observé que cette internalisation dépendait à la fois de la dose administrée et de la durée d'exposition (261,262). Toutefois, il est intéressant de noter que ni la forme des NP de TiO₂ de même que leur taille n'influent sur ce processus (261,263–266). L'observation des nanoparticules de TiO₂ ont été observées au niveau du cytoplasme des cellules, en périphérie du noyau cellulaire, ainsi qu'au niveau des vacuoles, des corps lamellaires et des lysosomes (266–268). Cette internalisation a été constatée dans différents types de cellules pulmonaires ainsi que dans des modèles de co-culture à cellules triples (269,270).

Finalement, il est crucial d'explorer les mécanismes des effets toxiques, de cibler les molécules et les facteurs clés impliqués afin d'être en mesure de définir des limites de sécurité sanitaire appropriées.

2.2.2. L'oxyde de zinc (ZnO)

Étant largement présentes dans les produits de consommation, les NP de ZnO ont été soumises à de nombreuses études de toxicité, utilisant divers modèles cellulaires et approches, qu'elles soient générales ou spécifiques. Ces

recherches incluent fréquemment des évaluations de la viabilité cellulaire et des mesures de paramètres révélant des dommages intracellulaires.

Les NP d'oxyde de zinc ont une large gamme d'applications dans les différentes branches de la prise en charge dentaire, allant de l'odontologie conservatrice à l'implantologie.

Après exposition aux NP de ZnO par n'importe quel moyen, celles-ci peuvent se retrouver dans le système circulatoire, permettant ainsi leur dissémination dans tout le corps (271–273). Les principaux organes ciblés par les NP de ZnO, où l'on trouve une concentration élevée compatible, sont les poumons, le foie, les reins et les os (274–276), ainsi que le cerveau et la rate (Figure 15) (277).

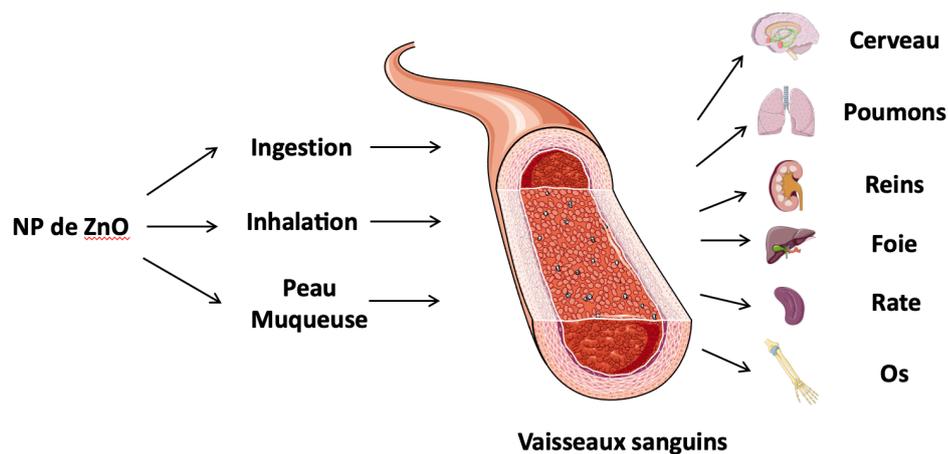


Figure 15 : Les différentes voies d'exposition aux nanoparticules de ZnO et leur distribution dans le corps.

Plusieurs recherches mettent en lumière la cytotoxicité des NP de ZnO, affectant diverses lignées cellulaires telles que les cellules pulmonaires (MRC5, BEAS-2B, L-132 et les macrophages NR8383) (142,278–280), les cellules dermiques (A431, mDFs) (281,282) ainsi que des cellules digestives (Caco-2 et LT97) (283). Il a également été démontré que les NP de ZnO présentent une toxicité sur les cellules de fibroblastes du ligament parodontal humain (hPDLFs) (282). Sur plusieurs lignées cellulaires exposées aux nanoparticules de ZnO, des

mécanismes de mort cellulaire par apoptose et autophagie *via* le stress oxydatif ont été identifiés (284–286). De plus, les NP de ZnO ont montré une cytotoxicité à la fois *in vivo* comme souligné ci-dessus et *in vitro* également, avec une activité cytotoxique associée à des réactions inflammatoires, dépendant de la libération de Zn^{2+} . Elles peuvent endommager l'ADN par différentes voies, principalement en générant des espèces réactives de l'oxygène (ERO) par les cellules (284,287,288) et en perturbant la division cellulaire. De plus, ces NP peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique, induisant ainsi une neurotoxicité potentiellement grave (289–291). En outre, les effets sur le développement foetal sont également soupçonnés, avec des risques d'anomalies développementales chez les animaux exposés (292,293).

L'internalisation des NP de ZnO se fait par deux voies possibles : soit (a) par internalisation sous forme d'ions Zn^{2+} libres soit (b) par internalisation sous forme de NP car leur taille nanométrique est suffisamment petite pour entrer rapidement dans la cellule (294).

Trois mécanismes importants sont impliqués dans les activités toxiques des nanoparticules de ZnO, comprenant :

La libération de Zn^{2+}

La libération des ions Zn^{2+} à partir des NP de ZnO est influencée par deux paramètres fondamentaux : (i) les propriétés physiologiques de l'ion (la porosité, la concentration, la taille des particules et la morphologie) ; (ii) la chimie du milieu (le pH, la durée d'exposition et la présence de composants) (295). Les nanoparticules internalisées vont emprunter la voie endo-lysosomale, où la libération intracellulaire des ions Zn^{2+} peut être considérablement augmentée en raison de l'environnement acide lysosomal (296,297). Ceci va entraîner des dommages mitochondriaux et une perturbation du zinc cellulaire conduisant par conséquent à des dommages cellulaires. La libération de Zn^{2+} entraîne

également des dommages à l'ADN et une perturbation du système enzymatique (165,298,299).

La production d'ERO

La production d'ERO par les NP de ZnO, une fois internalisées, constitue un élément majeur de leur toxicité (300–302). L'entrée des NP dans la cellule déclenche la production d'ERO. Si cette production dépasse la capacité antioxydante de la cellule, elle entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires, conduisant ainsi à un processus inflammatoire (303–305). Cette inflammation induit des dommages mitochondriaux, une altération de la membrane et des composants cellulaires, ainsi qu'une libération accrue de LDH, aboutissant à la mort cellulaire (306). En 2018, Attia et ses collaborateurs ont démontré que l'administration de ZnO par voie orale est associée à une diminution significative des niveaux d'antioxydants, indiquant une détérioration du système antioxydant et le développement de stress oxydatif au niveau du cerveau (307).

Les dommages mécaniques

De nombreuses recherches suggèrent que les NP de ZnO peuvent endommager les cellules en se liant à leur paroi, entraînant ainsi des altérations de la morphologie cellulaire, des distorsions membranaires et des fuites de structures intracellulaires (308–310). Ces NP sont également associées à des dommages aux mitochondries (298,311) et à la libération de certains organites spécifiques (312,313). Dans certains cas, les NP de ZnO augmentent la perméabilité cellulaire en dégradant les lipides et les protéines de la membrane, ce qui leur permet de pénétrer à l'intérieur des cellules (314–316).

2.2.3. L'oxyde d'argent (Ag₂O)

Différents produits dentaires se composent de AgNP. Leur toxicité dépend de leur taille, du temps et de la dose d'exposition (317). Des études *in vitro* sur plusieurs modèles cellulaires s'accordent à affirmer la cytotoxicité des nanoparticules d'argent (AgNP) et ont su mettre en lumière les mécanismes moléculaires sous-jacents (318). Ces nanoparticules, peuvent traverser les membranes cellulaires de manière passive ou par endocytose (319,320) induisant ainsi un stress oxydatif *via* la production des ERO par les mitochondries (321) qui entraîne un déséquilibre entre la production des ERO et sa neutralisation par les enzymes antioxydantes (318,319). Ce stress oxydatif, causé par la libération d'ions argent (Ag⁺) dans l'environnement intracellulaire fragilise la mitochondrie et altère le métabolisme cellulaire et peut conduire à des dommages génétiques et à l'activation de voies de signalisation apoptotiques (322–324).

[Effets des AgNP sur les macrophages \(RAW 264.7\)](#)

Glinski et ses collaborateurs (325) ont observé que les NP induisent la production d'ERO après 24h d'exposition des macrophages RAW 264.7. La mort cellulaire par apoptose est affirmée. De plus, la phagocytose ainsi que la réparation de l'ADN sont affectées (325). D'autres études de Park et al. (326) et Giovanni et al. (327) ont montré la réduction de 20 % et 30% de la viabilité cellulaire, respectivement (326,327).

[Effets des AgNP les cellules épithéliales bronchiques \(BEAS-2B\)](#)

Gliga et al. (328) en exposant les cellules à différentes tailles de AgNP (10, 40 et 75 nm), la cytotoxicité a été évaluée uniquement des particules de 10 nm (328) confirmant que la toxicité des AgNP dépend de la taille de celles-ci. Kheryoun et al. (329) ont également noté une diminution de la viabilité cellulaire avec une IC₅₀ à 42 µm/mL. Il a également observé la génération d'ERO dans cette

lignée cellulaire ainsi que l'altération de la membrane cellulaire et des dommages d'ADN (329).

Effets des AgNP les cellules du côlon (Caco2)

Vila et al. (330) ont obtenu une IC_{50} à 12,23 $\mu\text{g/mL}$ chez les cellules non différenciées versus 129 $\mu\text{g/mL}$ pour les cellules intestinales différenciées (adhérentes). Ceci suggère une résistance des cellules différenciées lorsque celles-ci forment une mono-couche structurée. Cette structure devient également résistante en évitant le trafic paracellulaire des AgNP et en maintenant son intégrité. Néanmoins, les cellules différenciées peuvent absorber des quantités importantes d'AgNP sans que celles-ci traversent la monocouche. Il a été également démontré que les AgNP augmentent l'induction des ERO, capables de cibler l'ADN (330).

Les kératinocytes de la peau (HaCaT)

Une étude de Habas et ses collaborateurs (331) ont montré que les AgNP affectent les cellules HaCaT et causent des dommages cellulaires oxydatifs graves, accompagnés d'une production excessive d'anion superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet-}$) et d'une réduction significative des enzymes antioxydantes. Leurs résultats montrent que les nanoparticules d'argent pourraient produire des effets cytotoxiques et génotoxiques, ainsi que des dommages oxydatifs dans la lignée cellulaire kératinocytaire humaine HaCaT (331).

En résumé, les études *in vitro* ont révélé que les AgNP sont nocives pour les cellules mammifères issues de la peau, des poumons et des intestins (332). La toxicité des AgNP varie en fonction de leur taille, de leur forme, de leur charge de surface, de leur agent de revêtement, de leur dosage, de leur état d'oxydation, de leur agglomération et du type de pathogène contre lequel leur toxicité est évaluée (213,333–335). Cependant, malgré ces études, le mécanisme toxicologique des nanoparticules d'argent demeure encore peu clair. Toutefois,

des études ont signalé des dommages à l'ADN et une induction de l'apoptose suite à l'exposition aux NP.

Les études *in vivo*, quant à elles, ont montré que la distribution des AgNP dans l'organisme des souris et des rats suite à une exposition par inhalation, ingestion ou injection se retrouvent, *in fine*, dans le sang. Ceci induit une toxicité au niveau des poumons, du foie, des reins, de l'intestin et du cerveau (322). Certaines études n'ont trouvé aucun effet indésirable (336,337) et d'autres ont rapporté la présence de lésions inflammatoires dans les poumons (338–341). En outre, des études ont révélé que des NP d'argent entre 18 et 20 nm étaient capables d'atteindre et de traverser le placenta chez la souris lors d'une étude d'inhalation, impliquant l'exposition de femelles gestantes à des aérosols fraîchement produits (342).

2.2.4. Le dioxyde de silicium (SiO₂)

Certaines études *in vivo* et *in vitro* ont montré que les NP de SiO₂ peuvent causer une toxicité à différents organes du corps humain ; la toxicité a été démontrée dans les cellules épithéliales pulmonaires (343), hépatiques (344), intestinales (345), ainsi que dans les poumons (346) et les reins (347).

De plus, les NP de SiO₂ ont été trouvées à induire une génotoxicité et des altérations dans l'expression des gènes et des protéines (346,348). Chen et al. (349) ont rapporté que les NP de SiO₂ peuvent induire une toxicité cornéenne (349). Un mécanisme potentiel par lequel les NP de SiO₂ pourraient induire une toxicité rétinienne implique les ERO. Certains rapports suggèrent que les NP de SiO₂ peuvent induire la production de ROS dans diverses lignées cellulaires, notamment les kératinocytes humains (350), les cellules HK-2 humaines (351) et les cellules HUVEC (352). De nombreuses études ont indiqué que les ERO sont étroitement liées à la cytotoxicité et que l'inhibition des ERO peut améliorer la cytotoxicité (353). D'autres études ont démontré que les NP de SiO₂ peuvent

induire l'inflammation, et le stress oxydatif et l'inflammation sont considérés comme étroitement liés à la toxicité induite par ces NP (345).

2.2.5. Le graphène

Récemment, de nombreuses études ont évalué la biocompatibilité et la toxicité de l'GO *in vivo* et *in vitro*. Les effets toxiques du GO dépendent de plusieurs facteurs, dont la voie d'administration, la dose à administrer, la méthode de synthèse de l'oxyde de graphène et ses propriétés physico-chimiques. Ces facteurs influencent et augmentent la complexité des comparaisons entre différentes études sur la toxicité du GO.

Toxicité sur modèles *in vitro*

Jusqu'à présent, les études sur la cytotoxicité du GO présentent des résultats contradictoires. Certaines ont démontré l'innocuité du GO sur le comportement cellulaire, tandis que d'autres ont rapporté des dommages cellulaires induits par ce nanomatériau. Des recherches ont mis en évidence la capacité du GO à stimuler significativement la croissance cellulaire en améliorant l'adhérence et la prolifération des cellules mammifères, une biocompatibilité (354). Ces interactions positives entre le GO et les cellules peuvent s'expliquer par sa structure chimique, notamment par la présence de riches groupes fonctionnels oxygénés (355).

Cependant, plusieurs études ont examiné les effets toxiques du GO sur les cellules. Des chercheurs ont observé qu'une exposition des cellules cancéreuses du sein humain MDA-MB-231 au GO entraînait une diminution de leur viabilité cellulaire en fonction de la dose (356). Il est évident que les propriétés physico-chimiques du GO, telles que sa forme, sa taille de particule, son nombre de couches et sa fonctionnalisation de surface, influent sur son interaction avec les cellules, pouvant ainsi induire diverses réponses biologiques.

Par exemple, une dose de GO inférieure à 20 µg/mL n'a présenté aucune toxicité pour les cellules fibroblastiques humaines ou les A549, tandis qu'une dose dépassant les 50 µg/mL a entraîné une cytotoxicité, se traduisant par une diminution de l'adhérence cellulaire, l'induction de l'apoptose, et la pénétration dans différents organites cellulaires tels que les lysosomes, les mitochondries, l'endoplasme et le noyau cellulaire (357,358).

De plus, la taille latérale et la densité des groupes fonctionnels du GO influencent sa cytotoxicité, comme l'ont montré des études sur des cellules pulmonaires humaines (BEAS-2B et A549) exposées à différents types de GO (358). Par ailleurs, les NP de GO de plus petite taille provoque un stress oxydatif plus sévère et une cytotoxicité plus évidente dans les cellules A549 par rapport à celles de taille plus grande (358). L'absorption cellulaire du GO dépend également de sa taille, avec des effets différents observés sur les macrophages (359). A cela s'ajoute la charge de surface des NP de GO. Celle-ci est également un facteur critique, influençant son interaction avec les membranes cellulaires et induisant des changements morphologiques et une lyse cellulaire (360).

Récemment, une étude a examiné la toxicité des NP de GO sur une lignée cellulaire de cardiomyoblastes de rat H9c2. Les résultats ont montré que les NP de GO entraînait une toxicité cardiaque, perturbait les mitochondries, générait des espèces réactives de l'oxygène et interagissait avec l'ADN (361).

En résumé, ceci souligne que les NP de GO peuvent être soit inoffensives, soit toxiques pour les cellules, selon ses propriétés physico-chimiques et les conditions expérimentales.

Toxicité *in vivo*

La toxicité dans le système respiratoire a été étudiée en exposant des rats à une inhalation unique de NP de GO à des concentrations faibles et élevées. Les résultats montrent une toxicité dans les poumons des rats exposés à des concentrations élevées (362). Cependant, l'instillation intratrachéale de GO

induit une toxicité pulmonaire, entraînant des lésions pulmonaires aiguës et une fibrose pulmonaire chronique (363). De plus, l'administration intraveineuse de NP de GO provoque des thromboembolies pulmonaires massives (364).

Dans le système digestif, les NP de GO provoque des lésions gastro-intestinales sévères chez les souris femelles, tandis que chez les rats mâles, il induit une hépatotoxicité et un stress oxydatif (365). Les NP de GO se révèlent également néphrotoxiques (366) et peuvent causer des dommages aux embryons de poisson-zèbre et induire des défauts cardiovasculaires (367). Toutefois, chez les souris mâles, les NP de GO n'affectent pas la sécrétion d'hormones sexuelles ni la fonction reproductive (367). Cependant, chez les souris allaitantes, il entraîne un retard du développement des descendants (368). Enfin, les NP de GO sont également capables d'induire de la génotoxicité, altérant l'expression génique et causant des aberrations chromosomiques et des mutations génétiques (369).

3. Réglementation

Bien que les inquiétudes liées à l'exposition aux NP soit basée sur des études expérimentales *in vivo* et *in vitro*, il est recommandé par des instances nationales et internationales de prendre des mesures de protection. Car en effet, les NP représentent un enjeu de santé publique majeur. Dans un rapport édité par le Bureau Britannique de Standardisation (BSI), il est indiqué que la toxicité des nanomatériaux est lacunaire pour aboutir à la fixation de valeurs limites d'exposition.

Toutefois, en 2014, l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a préconisé le classement des nanomatériaux comme étant des substances dangereuses dans le cadre de la réglementation européenne. Aussi, en décembre 2017, le ministère des solidarités et de la santé mentionne les NP comme risque émergents. De plus, l'Union européenne à travers différents projets comme SMARTNanoTox (2016-2020) ou NanoEXPLORE (2018-2022),

ambitionne de mettre en évidence les effets sur la santé liés à l'exposition aux nanoparticules manufacturées dans les zones de travail et les zones urbaines.

Par ailleurs, l'Institut National de recherche et de sécurité (INRS) suggéré des valeurs limite d'exposition professionnelle (VLEP) à hauteur de 10 mg/m³ pour les NP de TiO₂ et une VLEP de 5mg/m³ pour les nanoparticules de ZnO.

Et en 2019, l'ANSES a défini que la Valeur Toxicologique de Référence (VTR) chronique par inhalation pour la forme de TiO₂ devait être revue à la baisse avec 0,8 µg/m³ sur 8 heures et ne pas dépasser la concentration de 4 µg/m³ sur une durée de 15 minutes (370,371).

3.1. Internationale

A titre d'exemple, en fonction du pays le TiO₂ a différentes VLEP, la German Social Accident Insurance (IFA) et le Dutch Social and Economic Council (SER) ont fixé leur VLEP sous forme de concentration de nombres ou 40 particules/cm³ (372,373). Le National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), a proposé une VLEP de 0.61 mg/m³ (AIST, 2011). Il n'y aurait que le British Standard Institute (BSI) et le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) dont les VLEP du TiO₂ se rapprochent et qui seraient de 0.26 et 0.3 mg/m³, respectivement (374,375).

Tableau 7 : Valeurs limites d'exposition professionnelle établies pour les nanomatériaux par différentes organisations (374).

NM	INRS (France; 2013)	BSI (Royaume-Uni ; 2007)	IFA (Allemagne ; 2009) SER (Pays-Bas)	NIOSH (Etats-Unis ; 2013, 2011)	SWA (Australie, 2012)	AIST (Japon, 2011)
NTC* et NFC*		0.01 fibre/cm ³	0.01 fibre/cm ³	0.007 mg/m ³	0.1 fibre/cm ³	0.03 mg/m ³
NF* d'oxydes métalliques		0.01 fibre/cm ³			0.1 fibre/cm ³	
TiO ₂	10 mg/m ³	0.26 mg/m ³	40 particules/cm ³	0.3 mg/m ³		0.61 mg/m ³
ZnO	5 mg/m ³		40 particules/cm ³			
Fe ₂ O ₃	5 mg/m ³		20 particules/cm ³			

NTC : nanotube de carbone, NFC : nanofibre de carbone, NF : nanofibre

3.2. Européenne

Au niveau européen, diverses réglementations encadrent la présence des nanomatériaux dans différents secteurs tels que les cosmétiques, les biocides et les denrées alimentaires :

- Le Règlement Cosmétiques, en vigueur depuis juillet 2013, impose le signalement obligatoire de la présence des "nanomatériaux" dans la liste des ingrédients des produits cosmétiques.
- Le Règlement Biocides, adopté en mai 2012, exige non seulement la mention de la présence de nanomatériaux sur l'étiquette du produit, mais aussi des informations sur les "risques spécifiques éventuels" associés.
- Le Règlement européen sur l'information des consommateurs concernant les denrées alimentaires (INCO) stipule que, à partir de mi-décembre 2014, tous les ingrédients se présentant sous forme de nanomatériaux manufacturés doivent être clairement indiqués dans la liste des ingrédients.

Les nanomatériaux sont soumis à la réglementation REACH (Registration, Evaluation, Autorisation and Restriction of Chemicals) dans l'Espace Économique Européen (EEE), obligeant les entreprises à les enregistrer dans une base de données pour prouver leur sécurité. Cependant, la plupart des nanomatériaux manquent de données toxicologiques. Toutefois, le règlement CLP (Classification, Labelling and Packaging) vise à informer les consommateurs et les travailleurs en étiquetant les produits chimiques dans l'EEE.

3.3. Nationale

La France a instauré une réglementation pionnière obligeant la déclaration des NP par les fabricants, importateurs et distributeurs *via* les lois de Grenelle I et II depuis 2009 et 2010. Cela vise à améliorer l'information du public, des consommateurs et des travailleurs. Cependant, le registre R-Nano (www.r-nano.fr), mis en place en France en

2013, présente des limitations, offrant seulement des informations générales sur les nanomatériaux sans accès aux produits finaux contenant ces matériaux.

En 2020, l'ANSES a évalué le registre de déclaration des nanomatériaux et formulé des recommandations avec des plans d'actions correspondants. Depuis 2021, elle mène un travail de long terme pour améliorer le dispositif *R-nano*, notamment en évaluant la qualité des données et en cherchant à mieux les exploiter. Par la suite, l'Anses a mis en place un groupe de travail pluridisciplinaire en mars 2022 pour identifier les priorités de gestion des risques associés aux nanomatériaux, en se basant sur les données déclarées. Ces travaux devraient se conclure fin 2024.

4. Prévention et protection

4.1. Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement du Travail

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement du Travail (AFSSET), celle-ci part du principe que du moment où les effets sanitaires des nanoparticules ne sont pas entièrement élucidés, l'AFSSET recommande de mettre en pratique les règles de protection contre les risques chimiques que l'on retrouve dans le code du travail. Ainsi, il est recommandé de s'appuyer sur le principe STOP (Substitution, Technologie, Organisation, Protection individuelle) :

- **Substitution** : remplacement, élimination ou modification de la forme physique de la substance dangereuse ou du type d'application.
- **Technologies** : mise en place de techniques de protection comme des filtres et aspirateurs.
- **Organisation** : diminuer l'interaction avec la substance dangereuse.
- **Protection individuelle** : équipements vestimentaires pour une protection contre l'inhalation, l'ingestion ou l'exposition par voie cutanéomuqueuse.

1.2. Fédération Dentaire Internationale

La Fédération Dentaire Internationale (FDI) préconise l'utilisation d'une quantité suffisante d'eau de refroidissement, d'un système d'aspiration efficace, d'une ventilation locale et du port de masques de protection lors du fraisage ou du polissage. Cependant, ces recommandations ne sont pas précisément chiffrées, bien qu'elles soulignent l'importance de veiller à ce que les masques de protection soient correctement ajustés, voire de privilégier les masques FFP3 (FFP : pièce faciale filtrante, norme NF EN 149).

1.3. Équipements de protection individuelle

Les équipements de protection individuelle (EPI), tels que les masques, les visières, les gants et les lunettes de protection, sont l'une des précautions de base les plus importantes pour les professionnels dentaires. Ces barrières physiques peuvent aider à limiter l'exposition directe aux poussières de nanoparticules.

1.3.1. Masque

Les masques adéquats aux EPI sont divisés en deux catégories : les masques chirurgicaux et les masques respiratoires. Leur efficacité dépend de leur capacité de filtration et de leur conception (376). Les masques chirurgicaux, de taille libre et jetables, filtrent environ 80 % des particules. En revanche, les masques respiratoires N95/FFP2 sont conçus pour épouser étroitement le visage et sont composés de plusieurs couches de polypropylène avec des charges électrostatiques, leur permettant de filtrer 95 % des particules d'un diamètre de 0,3 μm (377) et les masques FFP3 de filtrer jusqu'à 99% des aérosols comprenant des particules entre 0,01 et 1 μm .

Ainsi, les masques respiratoires offrent une protection supérieure aux masques chirurgicaux en termes de filtration et d'ajustement facial, ce qui les rend recommandés dans les situations où l'exposition à la poussière est importante. Il est important de s'assurer que le masque est correctement ajusté et scellé contre la peau lorsqu'il est porté, et d'éviter tout contact direct avec l'extérieur du masque lors de son retrait.

1.3.2. Gants

Les gants sont le deuxième équipement de protection individuelle (378). Ils servent à protéger la peau des dentistes contre les substances potentiellement dangereuses et à prévenir la contamination croisée pendant les interventions dentaires. L'efficacité protectrice des gants dépend du matériau utilisé. Traditionnellement, les gants en latex ont été largement utilisés dans le domaine dentaire, mais il existe les gants en nitrile et en caoutchouc synthétique qui offrent une meilleure sécurité et durabilité car ils ont été reconnus pour leur capacité à fournir une protection prolongée contre les monomères de méthacrylate (379).

1.3.3. Lunettes

Les lunettes de protection sont le 3^{ème} EPI et le meilleur atout utilisé afin de protéger les dentistes contre l'exposition aux nanoparticules par les voies oculaires (380). La visière, est recommandé comme un accessoire facultatif à utiliser en complément des autres EPI (381). Bien que les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) conseillent aux professionnels dentaires de porter les visières de protection (382).

Discussion et conclusions

Les données actuelles concernant les effets des NP présentes dans les matériaux dentaires et leur manipulation sont rares mais d'une importance capitale pour évaluer les risques pour la santé dans le domaine de l'odontologie. Bien que des études aient été entreprises pour aborder cette question, il subsiste de nombreuses lacunes dans notre compréhension des effets des NP sur les patients et le personnel dentaire. Les résultats des recherches et les évaluations réalisées suggèrent que, pour les matériaux dentaires utilisés actuellement, le risque supplémentaire pour la santé est probablement faible. Cependant, il est important de noter que ces évaluations se

fondent souvent sur des expositions à court terme, et aucune donnée sur l'exposition à long terme des professionnels dentaires aux NP n'est actuellement disponible.

La recherche sur les risques associés aux NP dans les matériaux dentaires est confrontée à plusieurs défis. Tout d'abord, la diversité des matériaux dentaires utilisés, ainsi que les différentes méthodes de traitement et d'utilisation, rendent difficile la standardisation des études et la comparaison des résultats entre différentes recherches. De plus, les NP peuvent interagir de manière complexe avec les différents systèmes biologiques, et comprendre ces interactions est crucial pour évaluer les risques pour la santé et développer des mesures de sécurité appropriées pour les patients et le personnel dentaire.

Dans un environnement de soins dentaires, le personnel dentaire est exposé aux NP sous forme de poussière, principalement lors du broyage, du polissage et du fraisage des matériaux dentaires solidifiés, qu'elles soient présentes ou non dans ces matériaux. Pour minimiser les risques pour la santé associés à cette exposition, il est impératif de suivre strictement les réglementations de sécurité nationales et internationales disponibles.

Malgré le manque de données à long terme, il est essentiel de reconnaître que le personnel dentaire est exposé aux NP depuis de nombreuses décennies déjà, sans indications d'une augmentation significative des maladies pulmonaires non allergiques dans cette population. Cela suggère que les mesures de sécurité mises en place dans les environnements de soins dentaires actuels sont généralement efficaces pour protéger la santé respiratoire du personnel dentaire contre les effets nocifs des NP. Ceci dit, étant donné l'évolution constante des matériaux dentaires et des technologies de traitement, il est impératif de continuer à surveiller et à évaluer les risques pour la santé associés à l'exposition aux NP dans ce domaine. Des études longitudinales et des enquêtes sur la santé respiratoire du personnel dentaire peuvent fournir des informations supplémentaires sur les effets à long terme de cette exposition, contribuant ainsi à l'amélioration continue des pratiques de sécurité dans les cabinets dentaires.

Les patients sont également exposés aux NP, mais à un degré moindre que le personnel dentaire. L'évaluation des risques réels a montré que le risque pour la santé associé aux particules des matériaux utilisés actuellement, pour les patients à la fois par inhalation de NP et par ingestion de l'usure, est susceptible d'être faible. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre pleinement l'impact des NP sur des groupes de patients vulnérables, tels que ceux souffrant d'asthme ou de bronchopneumopathie chronique obstructive.

En ce qui concerne les risques pour l'environnement, une évaluation est difficile en raison du manque de données.

Dans tous les cas de figures, lors de l'entreprise d'une prise en charge dentaire, la quantité de poussière générée doit être maintenue au minimum en sculptant correctement la restauration. L'utilisation d'un spray d'eau pour refroidir et d'une aspiration efficace chaque fois que possible, lors du broyage et du polissage intra-oraux, est recommandée. De plus, une ventilation locale efficace dans les zones de traitement et l'utilisation de systèmes de poudre/liquide encapsulés peuvent aider à réduire l'exposition aux NP. Des mesures de protection, telles que le port d'un masque, de gants et de lunettes, sont également recommandées pour limiter l'exposition du personnel dentaire aux petites particules.

En conclusion, une recherche continue est nécessaire pour comprendre pleinement les risques et garantir la sécurité dans le domaine de la médecine odontologique en présence de nanoparticules.



SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : DOUMANDJI Zahra

Titre de la thèse : Risques liés à l'exposition aux nanoparticules dans la pratique dentaire

Directeur de thèse : Professeur Youssef HAÏKEL

VU

Strasbourg, le :

Le Président du Jury,

Professeur Y. HAÏKEL

VU

Strasbourg, le : 15 MAI 2024

Le Doyen de la Faculté
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,



Professeur F. MEYER

Bibliographies

1. van Wijk PTL, Meiberg AE, Bruers JJM, Groenewold MH, van Raalten AL, Dam B a. FM, et al. The risk of blood exposure incidents in dental practices in the Netherlands. *Community Dent Oral Epidemiol.* déc 2012;40(6):567-73.
2. Ravi A, Shetty PK, Singh P, Wakode D, Modica SF, Kodaganallur Pitchumani P, et al. Needlestick injuries in dentistry: Time to revisit. *J Am Dent Assoc* 1939. sept 2023;154(9):783-94.
3. Soo SY, Ang WS, Chong CH, Tew IM, Yahya NA. Occupational ergonomics and related musculoskeletal disorders among dentists: A systematic review. *Work Read Mass.* 2023;74(2):469-76.
4. Săndulescu M, Nicolescu MI, Funieru C, Şahin GÖ, Săndulescu O, ESCMID Study Group for Viral Hepatitis (ESGVH). Exposure to Biological Fluids in Dental Practice-Narrative Review on Appropriate Risk Assessment to Guide Post-Exposure Management. *Pathog Basel Switz.* 24 juill 2023;12(7):968.
5. Moodley R, Naidoo S, van Wyk J. The prevalence of occupational health-related problems in dentistry: A review of the literature. *J Occup Health.* 20 mars 2018;60(2):111-25.
6. Ding J, Li J, Qi J, Fu L. Characterization of dental dust particles and their pathogenicity to respiratory system: a narrative review. *Clin Oral Investig.* 2023;27(5):1815-29.
7. Leung CC, Yu ITS, Chen W. Silicosis. *The Lancet.* 26 mai 2012;379(9830):2008-18.
8. Adverse effects of crystalline silica exposure. American Thoracic Society Committee of the Scientific Assembly on Environmental and Occupational Health. *Am J Respir Crit Care Med [Internet].* 20 déc 2012 [cité 1 févr 2024]; Disponible sur: <https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/ajrccm.155.2.9032226?role=tab>
9. Shtraichman O, Blanc PD, Ollech JE, Fridel L, Fuks L, Fireman E, et al. Outbreak of autoimmune disease in silicosis linked to artificial stone. *Occup Med.* août 2015;65(6):444-50.
10. Turner MT, Samuel SR, Silverstone EJ, Yates DH. Silica Exposure and Connective Tissue Disease: An Underrecognized Association in Three Australian Artificial Stone Workers. *Am J Respir Crit Care Med.* févr 2020;201(3):378-80.
11. Zhang K, Fan Y, Dunne N, Li X. Effect of microporosity on scaffolds for bone tissue engineering. *Regen Biomater.* mars 2018;5(2):115-24.
12. Harrel SK, Barnes JB, Rivera-Hidalgo F. Reduction of aerosols produced by ultrasonic scalers. *J Periodontol.* janv 1996;67(1):28-32.
13. Rivera-Hidalgo F, Barnes JB, Harrel SK. Aerosol and splatter production by focused spray and standard ultrasonic inserts. *J Periodontol.* mai 1999;70(5):473-7.
14. Sotiriou M, Ferguson SF, Davey M, Wolfson JM, Demokritou P, Lawrence J, et al. Measurement of particle concentrations in a dental office. *Environ Monit Assess.* févr 2008;137(1-3):351-61.
15. Logothetis DD, Martinez-Welles JM. Reducing bacterial aerosol contamination with a chlorhexidine gluconate pre-rinse. *J Am Dent Assoc* 1939. déc 1995;126(12):1634-9.

16. Bennett AM, Fulford MR, Walker JT, Bradshaw DJ, Martin MV, Marsh PD. Microbial aerosols in general dental practice. *Br Dent J.* 23 déc 2000;189(12):664-7.
17. Liu MH, Chen CT, Chuang LC, Lin WM, Wan GH. Removal efficiency of central vacuum system and protective masks to suspended particles from dental treatment. Mukherjee A, éditeur. *PLOS ONE.* 26 nov 2019;14(11):e0225644.
18. Ilić M, Budak I, Vučinić Vasić M, Nagode A, Kozmidis-Luburić U, Hodolić J, et al. Size and shape particle analysis by applying image analysis and laser diffraction – Inhalable dust in a dental laboratory. *Measurement.* 1 avr 2015;66:109-17.
19. Van Landuyt KL, Yoshihara K, Geebelen B, Peumans M, Godderis L, Hoet P, et al. Should we be concerned about composite (nano-)dust? *Dent Mater.* 1 nov 2012;28(11):1162-70.
20. Camassa LMA, Ervik TK, Zegeye FD, Mdala I, Valen H, Ansteinsson V, et al. Characterization and toxicity evaluation of air-borne particles released by grinding from two dental resin composites *in vitro.* *Dent Mater.* 1 juill 2021;37(7):1121-33.
21. Garcia-Contreras R, Scougall-Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, Kanda Y, Nakajima H, Sakagami H. Effects of TiO₂ Nano Glass Ionomer Cements Against Normal and Cancer Oral Cells. *In Vivo.* 1 sept 2014;28(5):895-907.
22. Ochsmann E, Brand P, Kraus T, Reich S. Ultrafine particles in scanning sprays: a standardized examination of five powders used for dental reconstruction. *J Occup Med Toxicol.* 29 juin 2020;15(1):20.
23. Gronwald B, Kozłowska L, Kijak K, Lietz-Kijak D, Skomro P, Gronwald K, et al. Nanoparticles in Dentistry—Current Literature Review. *Coatings.* janv 2023;13(1):102.
24. Ehtezazi T, Evans DG, Jenkinson ID, Evans PA, Vadgama VJ, Vadgama J, et al. SARS-CoV-2: characterisation and mitigation of risks associated with aerosol generating procedures in dental practices. *Br Dent J.* 7 janv 2021;1-7.
25. Rafiee A, Carvalho R, Lunardon D, Flores-Mir C, Major P, Quemerais B, et al. Particle Size, Mass Concentration, and Microbiota in Dental Aerosols. *J Dent Res.* 1 juill 2022;101(7):785-92.
26. Peters A, Wichmann HE, Tuch T, Heinrich J, Heyder J. Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles. *Am J Respir Crit Care Med.* avr 1997;155(4):1376-83.
27. Oberdörster G. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *Int Arch Occup Environ Health.* janv 2001;74(1):1-8.
28. Chen G, Li S, Zhang Y, Zhang W, Li D, Wei X, et al. Effects of ambient PM₁ air pollution on daily emergency hospital visits in China: an epidemiological study. *Lancet Planet Health.* sept 2017;1(6):e221-9.
29. Yang L, Li C, Tang X. The Impact of PM_{2.5} on the Host Defense of Respiratory System. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:91.
30. Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles. *Environ Health Perspect.* juill 2005;113(7):823-39.

31. Ohlwein S, Kappeler R, Kutlar Joss M, Künzli N, Hoffmann B. Health effects of ultrafine particles: a systematic literature review update of epidemiological evidence. *Int J Public Health*. mai 2019;64(4):547-59.
32. Polednik B. Aerosol and bioaerosol particles in a dental office. *Environ Res*. oct 2014;134:405-9.
33. Schmalz G, Hickel R, van Landuyt KL, Reichl FX. Scientific update on nanoparticles in dentistry. *Int Dent J*. oct 2018;68(5):299-305.
34. Rupf S, Berger H, Buchter A, Harth V, Ong MF, Hannig M. Exposure of patient and dental staff to fine and ultrafine particles from scanning spray. *Clin Oral Investig*. mai 2015;19(4):823-30.
35. Donaldson K, Tran L, Jimenez LA, Duffin R, Newby DE, Mills N, et al. Combustion-derived nanoparticles: a review of their toxicology following inhalation exposure. *Part Fibre Toxicol*. 21 oct 2005;2:10.
36. Day CJ, Price R, Sandy JR, Ireland AJ. Inhalation of aerosols produced during the removal of fixed orthodontic appliances: a comparison of 4 enamel cleanup methods. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. janv 2008;133(1):11-7.
37. Hoffmeyer F, van Kampen V, Brüning T, Merget R. [Pneumoconiosis]. *Pneumol Stuttg Ger*. déc 2007;61(12):774-93; quiz 794-5.
38. Lelieveld J, Evans JS, Fnais M, Giannadaki D, Pozzer A. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature*. 17 sept 2015;525(7569):367-71.
39. Cokic SM, Ghosh M, Hoet P, Godderis L, Van Meerbeek B, Van Landuyt KL. Cytotoxic and genotoxic potential of respirable fraction of composite dust on human bronchial cells. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater*. févr 2020;36(2):270-83.
40. Schraufnagel DE. The health effects of ultrafine particles. *Exp Mol Med*. mars 2020;52(3):311-7.
41. Calderón-Garcidueñas L, Reed W, Maronpot RR, Henríquez-Roldán C, Delgado-Chavez R, Calderón-Garcidueñas A, et al. Brain inflammation and Alzheimer's-like pathology in individuals exposed to severe air pollution. *Toxicol Pathol*. 2004;32(6):650-8.
42. von Klot S, Wölke G, Tuch T, Heinrich J, Dockery DW, Schwartz J, et al. Increased asthma medication use in association with ambient fine and ultrafine particles. *Eur Respir J*. sept 2002;20(3):691-702.
43. Maher BA, Ahmed IAM, Karloukovski V, MacLaren DA, Foulds PG, Allsop D, et al. Magnetite pollution nanoparticles in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 27 sept 2016;113(39):10797-801.
44. Tian L, Shang Y, Chen R, Bai R, Chen C, Inthavong K, et al. Correlation of regional deposition dosage for inhaled nanoparticles in human and rat olfactory. *Part Fibre Toxicol*. 25 janv 2019;16(1):6.
45. Leggat PA, Kedjarune U, Smith DR. Occupational health problems in modern dentistry: a review. *Ind Health*. oct 2007;45(5):611-21.
46. Size-comparison-Bio-nanoparticles nanometer scale comparison nanoparticle size comparison nanotechnology chart ruler [Internet]. Wich Research Lab. 2017 [cité 3 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.wichlab.com/nanometer-scale-comparison-nanoparticle-size-comparison-nanotechnology-chart-ruler-2/>

47. Horikoshi S, Serpone N. *Microwaves in Nanoparticle Synthesis: Fundamentals and Applications*. John Wiley & Sons; 2013. 380 p.
48. Mirsasaani SS, Hemati M, Dehkord ES, Yazdi GT, Poshtiri DA. Chapter 2 - Nanotechnology and nanobiomaterials in dentistry. In: Subramani K, Ahmed W, éditeurs. *Nanobiomaterials in Clinical Dentistry (Second Edition)* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 11 févr 2024]. p. 19-37. (Micro and Nano Technologies). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128158869000024>
49. Takallu S, Mirzaei E, Zakeri Bazmandeh A, Ghaderi Jafarbeigloo HR, Khorshidi H. Addressing Antimicrobial Properties in Guided Tissue/Bone Regeneration Membrane: Enhancing Effectiveness in Periodontitis Treatment. *ACS Infect Dis*. 1 févr 2024;
50. Hayat F, Sabbir J, Khurshid Z, Zafar MS, Ghabbani HM, Shahbazi MA, et al. 8 - Nanoparticles in endodontics. In: Khurshid Z, Zafar MS, Najeeb S, éditeurs. *Biomaterials in Endodontics* [Internet]. Woodhead Publishing; 2022 [cité 11 févr 2024]. p. 195-209. (Woodhead Publishing Series in Biomaterials). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128217467000048>
51. Zhang N, Zhang K, Xie X, Dai Z, Zhao Z, Imazato S, et al. Nanostructured Polymeric Materials with Protein-Repellent and Anti-Caries Properties for Dental Applications. *Nanomaterials*. juin 2018;8(6):393.
52. Jandt KD, Watts DC. Nanotechnology in dentistry: Present and future perspectives on dental nanomaterials. *Dent Mater*. 1 nov 2020;36(11):1365-78.
53. Cao G. *Nanostructures & Nanomaterials: Synthesis, Properties & Applications*. Imperial College Press; 2004. 452 p.
54. Jain KK. *Nanobiotechnology*. *Nanobiotechnology*. 2012;32(1).
55. Banerjee J, Bhattacharyya D, Habib M, Chaudhary S, Biswas S, Maji C, et al. Antimicrobial Resistance Pattern, Clustering Mechanisms and Correlation Matrix of Drug-Resistant *Escherichia coli* in Black Bengal Goats in West Bengal, India. *Antibiot Basel Switz*. 1 oct 2022;11(10):1344.
56. Dutt Y, Pandey R, Dutt M, Gupta A, Vibhuti A, Raj V, et al. Synthesis and Biological Characterization of Phyto-Fabricated Silver Nanoparticles from *Azadirachta indica*. *J Biomed Nanotechnol*. 1 août 2022;18.
57. Kaur K, Thombre R. Chapter 1 - Nanobiotechnology: methods, applications, and future prospects. In: Ghosh S, Webster TJ, éditeurs. *Nanobiotechnology* [Internet]. Elsevier; 2021 [cité 11 févr 2024]. p. 1-20. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128228784000018>
58. Qi B, Wang C, Ding J, Tao W. Editorial: Applications of Nanobiotechnology in Pharmacology. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 [cité 11 févr 2024];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2019.01451>
59. AlKahtani RN. The implications and applications of nanotechnology in dentistry: A review. *Saudi Dent J*. 1 avr 2018;30(2):107-16.

60. Subhan A, Mourad AHI, Al-Douri Y. Influence of Laser Process Parameters, Liquid Medium, and External Field on the Synthesis of Colloidal Metal Nanoparticles Using Pulsed Laser Ablation in Liquid: A Review. *Nanomaterials*. 22 juin 2022;12(13):2144.
61. Baig N, Kammakakam I, Falath W. *Nanomaterials: a review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges*. *Mater Adv*. 2021;2(6):1821-71.
62. Vijayaram S, Razafindralambo H, Sun YZ, Vasantharaj S, Ghafarifarsani H, Hoseinifar SH, et al. Applications of Green Synthesized Metal Nanoparticles — a Review. *Biol Trace Elem Res*. 13 avr 2023;1-27.
63. Altammar KA. A review on nanoparticles: characteristics, synthesis, applications, and challenges. *Front Microbiol*. 17 avr 2023;14:1155622.
64. Lu H, Tang SY, Yun G, Li H, Zhang Y, Qiao R, et al. Modular and Integrated Systems for Nanoparticle and Microparticle Synthesis-A Review. *Biosensors*. 3 nov 2020;10(11):165.
65. Sonavane G, Tomoda K, Makino K. Biodistribution of colloidal gold nanoparticles after intravenous administration: Effect of particle size. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 15 oct 2008;66(2):274-80.
66. Sarin H, Kanevsky AS, Wu H, Sousa AA, Wilson CM, Aronova MA, et al. Physiologic upper limit of pore size in the blood-tumor barrier of malignant solid tumors. *J Transl Med*. 23 juin 2009;7:51.
67. Longmire M, Choyke PL, Kobayashi H. Clearance Properties of Nano-sized Particles and Molecules as Imaging Agents: Considerations and Caveats. *Nanomed*. oct 2008;3(5):703-17.
68. Sm M, Ac H, Jc M. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice. *Pharmacol Rev* [Internet]. juin 2001 [cité 5 mars 2024];53(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11356986/>
69. Xu M, Qi Y, Liu G, Song Y, Jiang X, Du B. Size-Dependent In Vivo Transport of Nanoparticles: Implications for Delivery, Targeting, and Clearance. *ACS Nano*. 14 nov 2023;17(21):20825-49.
70. Gao W, Xu K, Ji L, Tang B. Effect of gold nanoparticles on glutathione depletion-induced hydrogen peroxide generation and apoptosis in HL7702 cells. *Toxicol Lett*. 10 août 2011;205(1):86-95.
71. Zein R, Sharrouf W, Selting K. Physical Properties of Nanoparticles That Result in Improved Cancer Targeting. *J Oncol*. 13 juill 2020;2020:e5194780.
72. Zhang S, Gao H, Bao G. ACS Publications. American Chemical Society; 2015 [cité 5 mars 2024]. *Physical Principles of Nanoparticle Cellular Endocytosis*. Disponible sur: <https://pubs-acsc-org.scd-rproxy.u-strasbg.fr/doi/full/10.1021/acsnano.5b03184>
73. Toy R, Peiris PM, Ghaghada KB, Karathanasis E. Shaping cancer nanomedicine: the effect of particle shape on the in vivo journey of nanoparticles. *Nanomed*. janv 2014;9(1):121-34.
74. Auclair J, Gagné F. Shape-Dependent Toxicity of Silver Nanoparticles on Freshwater Cnidarians. *Nanomaterials*. janv 2022;12(18):3107.
75. Champion JA, Mitragotri S. Shape Induced Inhibition of Phagocytosis of Polymer Particles. *Pharm Res*. 1 janv 2009;26(1):244-9.

76. Shukla S, Ablack AL, Wen AM, Lee KL, Lewis JD, Steinmetz NF. Increased Tumor Homing and Tissue Penetration of the Filamentous Plant Viral Nanoparticle Potato virus X. *Mol Pharm.* 7 janv 2013;10(1):33-42.
77. Lu X, Tian Y, Zhao Q, Jin T, Xiao S, Fan X. Integrated metabonomics analysis of the size-response relationship of silica nanoparticles-induced toxicity in mice. *Nanotechnology.* déc 2010;22(5):055101.
78. Nemmar A, Albarwani S, Beegam S, Yuvaraju P, Yasin J, Attoub S, et al. Amorphous silica nanoparticles impair vascular homeostasis and induce systemic inflammation. *Int J Nanomedicine.* 2 juin 2014;9:2779-89.
79. Fröhlich E. The role of surface charge in cellular uptake and cytotoxicity of medical nanoparticles. *Int J Nanomedicine.* 2012;7:5577-91.
80. Fubini B, Ghiazza M, Fenoglio I. Physico-chemical features of engineered nanoparticles relevant to their toxicity. *Nanotoxicology.* 1 déc 2010;4(4):347-63.
81. Schaeublin NM, Braydich-Stolle LK, Schrand AM, Miller JM, Hutchison J, Schlager JJ, et al. Surface charge of gold nanoparticles mediates mechanism of toxicity. *Nanoscale.* 10 févr 2011;3(2):410-20.
82. Kopac T. Protein corona, understanding the nanoparticle–protein interactions and future perspectives: A critical review. *Int J Biol Macromol.* 1 févr 2021;169:290-301.
83. Lundqvist M, Stigler J, Elia G, Lynch I, Cedervall T, Dawson KA. Nanoparticle size and surface properties determine the protein corona with possible implications for biological impacts. *Proc Natl Acad Sci.* 23 sept 2008;105(38):14265-70.
84. Nel AE, Mädler L, Velegol D, Xia T, Hoek EMV, Somasundaran P, et al. Understanding biophysicochemical interactions at the nano–bio interface. *Nat Mater.* juill 2009;8(7):543-57.
85. Lu X, Xu P, Ding HM, Yu YS, Huo D, Ma YQ. Tailoring the component of protein corona via simple chemistry. *Nat Commun.* 4 oct 2019;10(1):4520.
86. Ritz S, Schöttler S, Kotman N, Baier G, Musyanovych A, Kuharev J, et al. Protein Corona of Nanoparticles: Distinct Proteins Regulate the Cellular Uptake. *Biomacromolecules.* 13 avr 2015;16(4):1311-21.
87. Miceli E, Kuroпка B, Rosenauer C, Osorio Blanco ER, Theune LE, Kar M, et al. Understanding the elusive protein corona of thermoresponsive nanogels. *Nanomed.* oct 2018;13(20):2657-68.
88. Miceli E, Kar M, Calderón M. Interactions of organic nanoparticles with proteins in physiological conditions. *J Mater Chem B.* 14 juin 2017;5(23):4393-405.
89. Lundqvist M, Stigler J, Cedervall T, Berggård T, Flanagan MB, Lynch I, et al. The Evolution of the Protein Corona around Nanoparticles: A Test Study. *ACS Nano.* 27 sept 2011;5(9):7503-9.
90. Lynch I, Dawson KA. Protein–nanoparticle interactions. *Nano Today.* 1 févr 2008;3(1):40-7.
91. Mahmoudi M, Lynch I, Ejtehadi MR, Monopoli MP, Bombelli FB, Laurent S. Protein–Nanoparticle Interactions: Opportunities and Challenges. *Chem Rev.* 14 sept 2011;111(9):5610-37.
92. Black J, Black J. *Biological Performance of Materials: Fundamentals of Biocompatibility, Fourth Edition.* 4^e éd. Boca Raton: CRC Press; 2005. 520 p.

93. Kohane DS, Langer R. Biocompatibility and drug delivery systems. *Chem Sci*. 7 sept 2010;1(4):441-6.
94. Jia HY, Liu Y, Zhang XJ, Han L, Du LB, Tian Q, et al. Potential Oxidative Stress of Gold Nanoparticles by Induced-NO Releasing in Serum. *J Am Chem Soc*. 14 janv 2009;131(1):40-1.
95. Pan Y, Leifert A, Ruau D, Neuss S, Bornemann J, Schmid G, et al. Gold nanoparticles of diameter 1.4 nm trigger necrosis by oxidative stress and mitochondrial damage. *Small Weinh Bergstr Ger*. sept 2009;5(18):2067-76.
96. Zhang XD, Wu HY, Wu D, Wang YY, Chang JH, Zhai ZB, et al. Toxicologic effects of gold nanoparticles in vivo by different administration routes. *Int J Nanomedicine*. 28 sept 2010;5:771-81.
97. Pinelli F, Perale G, Rossi F. Coating and Functionalization Strategies for Nanogels and Nanoparticles for Selective Drug Delivery. *Gels*. mars 2020;6(1):6.
98. Malvindi MA, Matteis VD, Galeone A, Brunetti V, Anyfantis GC, Athanassiou A, et al. Toxicity Assessment of Silica Coated Iron Oxide Nanoparticles and Biocompatibility Improvement by Surface Engineering. *PLOS ONE*. 21 janv 2014;9(1):e85835.
99. Phan HT, Haes AJ. What Does Nanoparticle Stability Mean? *J Phys Chem C Nanomater Interfaces*. 11 juill 2019;123(27):16495-507.
100. Widoniak J, Eiden-Assmann S, Maret G. Silver particles tailoring of shapes and sizes. *Colloids Surf Physicochem Eng Asp*. 1 déc 2005;270-271:340-4.
101. Pinto VV, Ferreira MJ, Silva R, Santos HA, Silva F, Pereira CM. Long time effect on the stability of silver nanoparticles in aqueous medium: Effect of the synthesis and storage conditions. *Colloids Surf Physicochem Eng Asp*. 20 juill 2010;364(1):19-25.
102. Popa M, Pradell T, Crespo D, Calderón-Moreno JM. Stable silver colloidal dispersions using short chain polyethylene glycol. *Colloids Surf Physicochem Eng Asp*. 15 août 2007;303(3):184-90.
103. Korshed P, Li L, Ngo DT, Wang T. Effect of Storage Conditions on the Long-Term Stability of Bactericidal Effects for Laser Generated Silver Nanoparticles. *Nanomater Basel Switz*. 4 avr 2018;8(4):218.
104. Sani A, Cao C, Cui D. Toxicity of gold nanoparticles (AuNPs): A review. *Biochem Biophys Rep*. 1 juill 2021;26:100991.
105. Mahato K, Nagpal S, Shah MA, Srivastava A, Maurya PK, Roy S, et al. Gold nanoparticle surface engineering strategies and their applications in biomedicine and diagnostics. *3 Biotech*. févr 2019;9(2):57.
106. Lv Y, Yu C, Li X, Bao H, Song S, Cao X, et al. ROS-activatable nanocomposites for CT imaging tracking and antioxidative protection of mesenchymal stem cells in idiopathic pulmonary fibrosis therapy. *J Controlled Release*. 1 mai 2023;357:249-63.
107. Vatta LL, Sanderson RD, Koch KR. Magnetic nanoparticles: Properties and potential applications. *Pure Appl Chem*. 1 janv 2006;78(9):1793-801.
108. Mody VV, Siwale R, Singh A, Mody HR. Introduction to metallic nanoparticles. *J Pharm Bioallied Sci*. oct 2010;2(4):282-9.

109. Khan I, Saeed K, Khan I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. Arab J Chem. 1 nov 2019;12(7):908-31.
110. Bapat RA, Joshi CP, Bapat P, Chaubal TV, Pandurangappa R, Jnanendrappa N, et al. The use of nanoparticles as biomaterials in dentistry. Drug Discov Today. 1 janv 2019;24(1):85-98.
111. Sreenivasalu PKP, Dora CP, Swami R, Jasthi VC, Shiroorkar PN, Nagaraja S, et al. Nanomaterials in Dentistry: Current Applications and Future Scope. Nanomaterials. 14 mai 2022;12(10):1676.
112. Sun L, Chow LC. Preparation and properties of nano-sized calcium fluoride for dental applications. Dent Mater. 1 janv 2008;24(1):111-6.
113. Danelon M, Pessan JP, Neto FNS, de Camargo ER, Delbem ACB. Effect of toothpaste with nano-sized trimetaphosphate on dental caries: *In situ* study. J Dent. 1 juill 2015;43(7):806-13.
114. Ebadifar A, Nomani M, Fatemi SA. Effect of nano-hydroxyapatite toothpaste on microhardness of artificial carious lesions created on extracted teeth. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 15 mars 2017;11(1):14-7.
115. Limeback H. Protection of the Dentition. In: Comprehensive Preventive Dentistry [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cité 24 mars 2024]. p. 195-210. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118703762.ch12>
116. Sawarkar HA, Kashyap PP, Kaur CD, Pandey AK, Biswas DK, Singh MK, et al. Antimicrobial and TNF-alpha Inhibitory Activity of *Barleria prionitis* and *Barleria grandiflora*: A Comparative Study. Indian J Pharm Educ Res. 1 août 2016;50(3):409-17.
117. Raval C, Vyas K, Gandhi U, Patel B, Patel P. NANOTECHNOLOGY IN DENTISTRY: A REVIEW. J Adv Med Dent Sci Res. 2016;4(3).
118. Cheng L, Zhang K, Weir MD, Melo MAS, Zhou X, Xu HH. Nanotechnology strategies for antibacterial and remineralizing composites and adhesives to tackle dental caries. Nanomed. mars 2015;10(4):627-41.
119. Zhang K, Melo MAS, Cheng L, Weir MD, Bai Y, Xu HHK. Effect of quaternary ammonium and silver nanoparticle-containing adhesives on dentin bond strength and dental plaque microcosm biofilms. Dent Mater. 1 août 2012;28(8):842-52.
120. Ahmed O, Sibuyi NRS, Fadaka AO, Madiehe MA, Maboza E, Meyer M, et al. Plant Extract-Synthesized Silver Nanoparticles for Application in Dental Therapy. Pharmaceutics. 8 févr 2022;14(2):380.
121. Ahghari MR, Soltaninejad V, Maleki A. Synthesis of nickel nanoparticles by a green and convenient method as a magnetic mirror with antibacterial activities. Sci Rep. 28 juill 2020;10(1):12627.
122. Yazdanian M, Rostamzadeh P, Rahbar M, Alam M, Abbasi K, Tahmasebi E, et al. The Potential Application of Green-Synthesized Metal Nanoparticles in Dentistry: A Comprehensive Review. Bioinorg Chem Appl. 3 mars 2022;2022:e2311910.
123. Ahrari F, Eslami N, Rajabi O, Ghazvini K, Barati S. The antimicrobial sensitivity of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguis* to colloidal solutions of different nanoparticles applied as mouthwashes. Dent Res J. 2015;12(1):44-9.

124. Kamath KA, Nasim I, Rajeshkumar S. Evaluation of the re-mineralization capacity of a gold nanoparticle-based dental varnish: An in vitro study. *J Conserv Dent JCD*. 2020;23(4):390-4.
125. Robinson C, Connell S, Kirkham J, Shore R, Smith A. Dental enamel—a biological ceramic: regular substructures in enamel hydroxyapatite crystals revealed by atomic force microscopy. *J Mater Chem*. 14 juill 2004;14(14):2242-8.
126. Tao J, Pan H, Zeng Y, Xu X, Tang R. Roles of Amorphous Calcium Phosphate and Biological Additives in the Assembly of Hydroxyapatite Nanoparticles. *J Phys Chem B*. 1 nov 2007;111(47):13410-8.
127. Lori A. Dental Amalgams: Composition and Characteristics. *Oral Health Dent Manag*. 24 févr 2023;22(1):1-1.
128. Chern Lin JH, Chen KI, Ju CP. Particle size effect on structure and properties of dispersed Pd-containing dental amalgam. *Biomaterials*. 1 janv 2002;23(2):597-608.
129. Johnson GH, Powell LV. Effect of admixed indium on properties of a dispersed-phase high-copper dental amalgam. *Dent Mater*. 1 nov 1992;8(6):366-9.
130. Mante FK, Chern-Lin JH, Mante MO, Greener EH. The effect of noble metals on the mechanical properties of dispersed phase dental amalgam. *J Oral Rehabil*. 1998;25(4):279-84.
131. Oxman JD, Fundingsland JW. Adhesive amalgam system [Internet]. WO1992011837A1, 1992 [cité 23 mars 2024]. Disponible sur: <https://patents.google.com/patent/WO1992011837A1/en>
132. Colon P, Pradelle-Plasse N, Galland J. Evaluation of the long-term corrosion behavior of dental amalgams: influence of palladium addition and particle morphology. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater*. mai 2003;19(3):232-9.
133. Chung KH, Hsiao LY, Lin YS, Duh JG. Morphology and electrochemical behavior of Ag–Cu nanoparticle-doped amalgams. *Acta Biomater*. 1 mai 2008;4(3):717-24.
134. Tolou NB, Fathi M, Monshi A, Mortazavi V, Shirani F. Preparation and corrosion behavior evaluation of amalgam/titania nano composite. *Dent Res J*. déc 2011;8(Suppl1):S43-50.
135. Berlin M. Mercury in dental amalgam: a risk analysis. *Neurotoxicology*. déc 2020;81:382-6.
136. Xu VW, Nizami MZI, Yin IX, Yu OY, Lung CYK, Chu CH. Application of Copper Nanoparticles in Dentistry. *Nanomaterials*. janv 2022;12(5):805.
137. Wang K, Wang S, Yin J, Yang Q, Yu Y, Chen L. Long-term application of silver nanoparticles in dental restoration materials: potential toxic injury to the CNS. *J Mater Sci Mater Med*. 19 oct 2023;34(11):52.
138. Aarzo, Naqvi S, Agarwal NB, Singh MP, Samim M. Bio-engineered palladium nanoparticles: model for risk assessment study of automotive particulate pollution on macrophage cell lines. *RSC Adv*. 2021;11(3):1850-61.
139. Leroux MM, Doumandji Z, Chezeau L, Hocquel R, Ferrari L, Joubert O, et al. Validation of an air/liquid interface device for TiO₂ nanoparticle toxicity assessment on NR8383 cells: preliminary results. *Cell Mol Biol Noisy--Gd Fr*. 30 sept 2020;66(6):112-6.
140. Tabari K, Hosseinpour S, Parashos P, Kardouni Khozestani P, Rahimi HM. Cytotoxicity of Selected Nanoparticles on Human Dental Pulp Stem Cells. *Iran Endod J*. 2017;12(2):137-42.

141. Aref H, Said A, Ahmed E, AbdelKader M, Elkady A, Mohamed S. Biomedical Applications and Toxicological Aspects of Zinc Oxide Nanoparticles: A Review Article. *Sohag Med J.* 1 janv 2022;27(1.):18-27.
142. Doumandji Z, Safar R, Lovera-Leroux M, Nahle S, Cassidy H, Matallanas D, et al. Protein and lipid homeostasis altered in rat macrophages after exposure to metallic oxide nanoparticles. *Cell Biol Toxicol.* févr 2020;36(1):65-82.
143. Albers HF. *Tooth-colored Restoratives: Principles and Techniques.* PMPH-USA; 2002. 324 p.
144. Ilie N, Hickel R. Investigations on mechanical behaviour of dental composites. *Clin Oral Investig.* 1 déc 2009;13(4):427-38.
145. Van Landuyt KL, Hellack B, Van Meerbeek B, Peumans M, Hoet P, Wiemann M, et al. Nanoparticle release from dental composites. *Acta Biomater.* janv 2014;10(1):365-74.
146. Chen MH. Update on Dental Nanocomposites. *J Dent Res.* 1 juin 2010;89(6):549-60.
147. Collard SM, Vogel JJ, Ladd GD. Respirability, microstructure and filler content of composite dusts. *Am J Dent.* juin 1991;4(3):143-51.
148. Collard SM, McDaniel RK, Johnston DA. Particle size and composition of composite dusts. *Am J Dent.* oct 1989;2(5):247-53.
149. Jandt KD, Sigusch BW. Future perspectives of resin-based dental materials. *Dent Mater.* 1 août 2009;25(8):1001-6.
150. Nayebzadeh A, Stangel I, Dufresne A. Risk of respiratory exposure of dental personnel to amalgam alternatives. *Sci Total Environ.* 28 févr 2000;247(1):33-9.
151. Borm PJ, Robbins D, Haubold S, Kuhlbusch T, Fissan H, Donaldson K, et al. The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC. *Part Fibre Toxicol.* 14 août 2006;3(1):11.
152. Napierska D, Thomassen LC, Lison D, Martens JA, Hoet PH. The nanosilica hazard: another variable entity. *Part Fibre Toxicol.* 3 déc 2010;7(1):39.
153. Bogdan A, Buckett MI, Japuntich DA. Nano-sized aerosol classification, collection and analysis--method development using dental composite materials. *J Occup Environ Hyg.* 2014;11(7):415-26.
154. Cokic SM, Asbach C, De Munck J, Van Meerbeek B, Hoet P, Seo JW, et al. The effect of water spray on the release of composite nano-dust. *Clin Oral Investig.* juill 2020;24(7):2403-14.
155. Ferracane JL. Resin composite--state of the art. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater.* janv 2011;27(1):29-38.
156. Randolph LD, Palin WM, Leloup G, Leprince JG. Filler characteristics of modern dental resin composites and their influence on physico-mechanical properties. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater.* déc 2016;32(12):1586-99.
157. Iliadi A, Koletsi D, Eliades T, Eliades G. Particulate Production and Composite Dust during Routine Dental Procedures. A Systematic Review with Meta-Analyses. *Materials.* 31 mai 2020;13(11):2513.
158. Khurshid Z, Zafar M, Qasim S, Shahab S, Naseem M, AbuReqaiba A. Advances in Nanotechnology for Restorative Dentistry. *Materials.* 16 févr 2015;8(2):717-31.

159. Basso M. Teeth restoration using a high-viscosity glass ionomer cement: the Equia® system. *J Minim Interv Dent.* janv 2011;4(3):74-6.
160. Moshaverinia A, Ansari S, Moshaverinia M, Roohpour N, Darr JA, Rehman I. Effects of incorporation of hydroxyapatite and fluoroapatite nanobioceramics into conventional glass ionomer cements (GIC). *Acta Biomater.* mars 2008;4(2):432-40.
161. Senthil Kumar R, Ravikumar N, Kavitha S, Mahalaxmi S, Jayasree R, Sampath Kumar TS, et al. Nanochitosan modified glass ionomer cement with enhanced mechanical properties and fluoride release. *Int J Biol Macromol.* nov 2017;104(Pt B):1860-5.
162. Ibrahim MA, Neo J, Esguerra RJ, Fawzy AS. Characterization of antibacterial and adhesion properties of chitosan-modified glass ionomer cement. *J Biomater Appl.* oct 2015;30(4):409-19.
163. Kishen A, Shi Z, Shrestha A, Neoh KG. An Investigation on the Antibacterial and Antibiofilm Efficacy of Cationic Nanoparticulates for Root Canal Disinfection. *J Endod.* 1 déc 2008;34(12):1515-20.
164. Tondnevis F, Ketabi MA, Fekrazad R, Sadeghi A, Abolhasani MM. Using Chitosan Besides Nano Hydroxyapatite and Fluorohydroxyapatite Boost Dental Pulp Stem Cell Proliferation. *J Biomim Biomater Biomed Eng.* 2019;42:39-50.
165. Uğur Aydın Z, Akpınar KE, Hepokur C, Erdönmez D. Assessment of toxicity and oxidative DNA damage of sodium hypochlorite, chitosan and propolis on fibroblast cells. *Braz Oral Res.* 29 nov 2018;32:e119.
166. Yadav P, Chaudhary S, Saxena RK, Talwar S, Yadav S. Evaluation of Antimicrobial and Antifungal efficacy of Chitosan as endodontic irrigant against *Enterococcus Faecalis* and *Candida Albicans* Biofilm formed on tooth substrate. *J Clin Exp Dent.* mars 2017;9(3):e361-7.
167. Flores-Arriaga JC, Pozos-Guillén A de J, González-Ortega O, Escobar-García DM, Masuoka-Ito D, del Campo-Téllez BIM, et al. Calcium sustained release, pH changes and cell viability induced by chitosan-based pastes for apexification. *Odontology.* 1 avr 2019;107(2):223-30.
168. Savitha A, SriRekha A, Vijay R, Ashwija null, Champa C, Jaykumar T. An in vivo comparative evaluation of antimicrobial efficacy of chitosan, chlorhexidine gluconate gel and their combination as an intracanal medicament against *Enterococcus faecalis* in failed endodontic cases using real time polymerase chain reaction (qPCR). *Saudi Dent J.* juill 2019;31(3):360-6.
169. Bordini EAF, Cassiano FB, Silva ISP, Usberti FR, Anovazzi G, Pacheco LE, et al. Synergistic potential of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and calcium–aluminum–chitosan scaffolds with dental pulp cells. *Clin Oral Investig.* 1 févr 2020;24(2):663-74.
170. Balata GF, Abdelhady MIS, Mahmoud GM, Matar MA, Abd El-Latif AN. Formulation of Saudi Propolis into Biodegradable Chitosan Chips for Vital Pulpotomy. *Curr Drug Deliv.* 2018;15(1):97-109.
171. Jowkar Z, Hamidi SA, Shafiei F, Ghahramani Y. The Effect of Silver, Zinc Oxide, and Titanium Dioxide Nanoparticles Used as Final Irrigation Solutions on the Fracture Resistance of Root-Filled Teeth. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2020;12:141-8.
172. Aguiar AS, Guerreiro-Tanomaru JM, Faria G, Leonardo RT, Tanomaru-Filho M. Antimicrobial Activity and pH of Calcium Hydroxide and Zinc Oxide Nanoparticles Intracanal Medication and Association with Chlorhexidine. *J Contemp Dent Pract.* 1 août 2015;16(8):624-9.

173. Toledano M, Osorio E, Aguilera FS, Muñoz-Soto E, Toledano-Osorio M, López-López MT, et al. Polymeric nanoparticles for endodontic therapy. *J Mech Behav Biomed Mater.* 1 mars 2020;103:103606.
174. Sridevi A, Sindhu J, Naveen DN, Nirupama DN, Nainan MT. Antibacterial effect of fluorinated graphene and zinc oxide nanoparticles incorporated in zinc oxide-based sealers on *Enterococcus faecalis* (in vitro study). *Saudi J Oral Sci.* déc 2019;6(2):81.
175. Raura N, Garg A, Arora A, Roma M. Nanoparticle technology and its implications in endodontics: a review. *Biomater Res.* 4 déc 2020;24(1):21.
176. de Almeida J, Cechella BC, Bernardi AV, de Lima Pimenta A, Felipe WT. Effectiveness of Nanoparticles Solutions and Conventional Endodontic Irrigants against *Enterococcus Faecalis* Biofilm. *Indian J Dent Res.* juin 2018;29(3):347.
177. Sadek RW, Moussa SM, El Backly RM, Hammouda AF. Evaluation of the Efficacy of Three Antimicrobial Agents Used for Regenerative Endodontics: An In Vitro Study. *Microb Drug Resist Larchmt N.* juin 2019;25(5):761-71.
178. Halkai KR, Mudda JA, Shivanna V, Rathod V, Halkai R. Antibacterial Efficacy of Biosynthesized Silver Nanoparticles against *Enterococcus faecalis* Biofilm: An: in vitro: Study. *Contemp Clin Dent.* juin 2018;9(2):237.
179. Afkhami F, Elahy S, Mahmoudi-Nahavandi A. Spectrophotometric analysis of crown discoloration following the use of silver nanoparticles combined with calcium hydroxide as intracanal medicament. *J Clin Exp Dent.* juill 2017;9(7):e842-7.
180. Monzavi A, Eshraghi S, Hashemian R, Momen-Heravi F. In vitro and ex vivo antimicrobial efficacy of nano-MgO in the elimination of endodontic pathogens. *Clin Oral Investig.* 1 mars 2015;19(2):349-56.
181. Lee DK, Kim SV, Limansubroto AN, Yen A, Soundia A, Wang CY, et al. Nanodiamond–Gutta Percha Composite Biomaterials for Root Canal Therapy. *ACS Nano.* 24 nov 2015;9(11):11490-501.
182. Wang W, Li T, Luo X, Zhang K, Cao N, Liu K, et al. Cytotoxic effects of dental prosthesis grinding dust on RAW264.7 cells. *Sci Rep.* 1 sept 2020;10:14364.
183. Brancaleone P, Weynand B, De Vuyst P, Stanescu D, Pieters T. Lung granulomatosis in a dental technician. *Am J Ind Med.* déc 1998;34(6):628-31.
184. Froudarakis ME, Voloudaki A, Bouros D, Drakonakis G, Hatzakis K, Siafakas NM. Pneumoconiosis among Cretan dental technicians. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 1999;66(4):338-42.
185. Thorette C, Grigoriu B, Canut E, Sobaszek A, Tonnel AB, Tillie-Leblond I. [Pulmonary disease in dental laboratory technicians]. *Rev Mal Respir.* avr 2006;23 Suppl 2:4S7-16.
186. Torbica N, Krstev S. World at work: Dental laboratory technicians. *Occup Environ Med.* févr 2006;63(2):145-8.
187. Wang W, Liao S, Zhu Y, Liu M, Zhao Q, Fu Y. Recent Applications of Nanomaterials in Prosthodontics. *J Nanomater.* 19 mai 2015;2015:e408643.

188. Jasim BS, Ismail IJ. The Effect of Silanized Alumina Nano - Fillers Addition on Some Physical and Mechanical Properties of Heat Cured Polymethyl Methacrylate Denture Base Material. *J Baghdad Coll Dent*. juin 2014;325(2214):1-6.
189. Poosti M, Ramazanzadeh B, Zebarjad M, Javadzadeh P, Naderinasab M, Shakeri MT. Shear bond strength and antibacterial effects of orthodontic composite containing TiO₂ nanoparticles. *Eur J Orthod*. 1 oct 2013;35(5):676-9.
190. Gad MM, Rahoma A, Abualsaud R, Al-Thobity AM, Akhtar S, Helal MA, et al. Impact of different surface treatments and repair material reinforcement on the flexural strength of repaired PMMA denture base material. *Dent Mater J*. 5 juin 2020;39(3):471-82.
191. Moraes G, Zambom C, Siqueira WL. Nanoparticles in Dentistry: A Comprehensive Review. *Pharm Basel Switz*. 30 juill 2021;14(8):752.
192. Gad MM, Rahoma A, Al-Thobity AM, ArRejaie AS. Influence of incorporation of ZrO₂ nanoparticles on the repair strength of polymethyl methacrylate denture bases. *Int J Nanomedicine*. 2016;11:5633-43.
193. Ahmed MA, Ebrahim MI. Effect of Zirconium Oxide Nano-Fillers Addition on the Flexural Strength, Fracture Toughness, and Hardness of Heat-Polymerized Acrylic Resin. *World J Nano Sci Eng [Internet]*. 9 mai 2014 [cité 27 mars 2024];2014. Disponible sur: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=46234>
194. Gad MM, Rahoma A, Abualsaud R, Al-Thobity AM, Akhtar S, Siddiqui IA, et al. Influence of artificial aging and ZrO₂ nanoparticle-reinforced repair resin on the denture repair strength. *J Clin Exp Dent*. avr 2020;12(4):e354-62.
195. Karci M, Demir N, Yazman S. Evaluation of Flexural Strength of Different Denture Base Materials Reinforced with Different Nanoparticles. *J Prosthodont*. 2019;28(5):572-9.
196. Patel RM, Dahane TM, Godbole S, Kambala SS, Mangal K. Applications of Nanotechnology in Prosthodontics. *J Evol Med Dent Sci*. 23 nov 2020;9(47):3566-71.
197. Nasiri K, Masoumi SM, Amini S, Goudarzi M, Tafreshi SM, Bagheri A, et al. Recent advances in metal nanoparticles to treat periodontitis. *J Nanobiotechnology*. 21 août 2023;21(1):283.
198. Talapko J, Matijević T, Juzbašić M, Antolović-Požgain A, Škrlec I. Antibacterial Activity of Silver and Its Application in Dentistry, Cardiology and Dermatology. *Microorganisms*. 11 sept 2020;8(9):1400.
199. Mohandoss S, Murugaboopathy V, Haricharan PB, Hebbal MI, Saadaldin S, Soliman M, et al. Ulvan as a Reducing Agent for the Green Synthesis of Silver Nanoparticles: A Novel Mouthwash. *Inorganics*. janv 2023;11(1):5.
200. Zhang Y, Wang P, Wang Y, Li J, Qiao D, Chen R, et al. Gold Nanoparticles Promote the Bone Regeneration of Periodontal Ligament Stem Cell Sheets Through Activation of Autophagy. *Int J Nanomedicine*. 6 janv 2021;16:61-73.
201. Kiarashi M, Mahamed P, Ghotbi N, Tadayonfard A, Nasiri K, Kazemi P, et al. Spotlight on therapeutic efficiency of green synthesis metals and their oxide nanoparticles in periodontitis. *J Nanobiotechnology*. 5 janv 2024;22:21.

202. Schug H, Isaacson CW, Sigg L, Ammann AA, Schirmer K. Effect of TiO₂ nanoparticles and UV radiation on extracellular enzyme activity of intact heterotrophic biofilms. *Environ Sci Technol*. 7 oct 2014;48(19):11620-8.
203. Khan ST, Al-Khedhairi AA, Musarrat J. ZnO and TiO₂ nanoparticles as novel antimicrobial agents for oral hygiene: a review. *J Nanoparticle Res*. 25 juin 2015;17(6):276.
204. Brånemark PI. Vital microscopy of bone marrow in rabbit. 1959;Scand J Clin Lab Invest:11 Supp 38:1-82.
205. Mendonça G, Mendonça DBS, Aragão FJL, Cooper LF. Advancing dental implant surface technology – From micron- to nanotopography. *Biomaterials*. 1 oct 2008;29(28):3822-35.
206. Ding Q, Cui J, Shen H, He C, Wang X, Shen SGF, et al. Advances of nanomaterial applications in oral and maxillofacial tissue regeneration and disease treatment. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 8 oct 2020;e1669.
207. Hu Z, Wang X, Xia W, Wang Z, Zhang P, Xia L, et al. Nano-Structure Designing Promotion Osseointegration of Hydroxyapatite Coated Ti-6Al-4V Alloy Implants in Diabetic Model. *J Biomed Nanotechnol*. 1 août 2019;15(8):1701-13.
208. Yang G li, He F ming, Hu J an, Wang X xiang, Zhao S fang. Effects of biomimetically and electrochemically deposited nano-hydroxyapatite coatings on osseointegration of porous titanium implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. juin 2009;107(6):782-9.
209. Priyadarsini S, Mukherjee S, Mishra M. Nanoparticles used in dentistry: A review. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2018;8(1):58-67.
210. Kumar S, Nehra M, Kedia D, Dilbaghi N, Tankeshwar K, Kim KH. Nanotechnology-based biomaterials for orthopaedic applications: Recent advances and future prospects. *Mater Sci Eng C*. 1 janv 2020;106:110154.
211. Bullock CJ, Bussy C. Biocompatibility Considerations in the Design of Graphene Biomedical Materials. *Adv Mater Interfaces*. 2019;6(11):1900229.
212. Qi X, Jiang F, Zhou M, Zhang W, Jiang X. Graphene oxide as a promising material in dentistry and tissue regeneration: A review. *Smart Mater Med*. 1 janv 2021;2:280-91.
213. Butler KS, Peeler DJ, Casey BJ, Dair BJ, Elespuru RK. Silver nanoparticles: correlating nanoparticle size and cellular uptake with genotoxicity. *Mutagenesis*. juill 2015;30(4):577-91.
214. Shadjou N, Hasanzadeh M, Khalilzadeh B. Graphene based scaffolds on bone tissue engineering. *Bioengineered*. 1 janv 2018;9(1):38-47.
215. Strohbach A, Busch R. Predicting the In Vivo Performance of Cardiovascular Biomaterials: Current Approaches In Vitro Evaluation of Blood-Biomaterial Interactions. *Int J Mol Sci*. janv 2021;22(21):11390.
216. Zhang W, Wang N, Yang M, Sun T, Zhang J, Zhao Y, et al. Periosteum and development of the tissue-engineered periosteum for guided bone regeneration. *J Orthop Transl*. 1 mars 2022;33:41-54.
217. Mobarak MH, Hossain N, Hossain A, Mim JJ, Khan F, Rayhan MT, et al. Advances of graphene nanoparticles in dental implant applications – A review. *Appl Surf Sci Adv*. 1 déc 2023;18:100470.

218. Cross SE, Innes B, Roberts MS, Tsuzuki T, Robertson TA, McCormick P. Human skin penetration of sunscreen nanoparticles: in-vitro assessment of a novel micronized zinc oxide formulation. *Skin Pharmacol Physiol*. 2007;20(3):148-54.
219. De Matteis V. Exposure to Inorganic Nanoparticles: Routes of Entry, Immune Response, Biodistribution and In Vitro/In Vivo Toxicity Evaluation. *Toxics*. 17 oct 2017;5(4):29.
220. Stern ST, McNeil SE. Nanotechnology Safety Concerns Revisited. *Toxicol Sci*. janv 2008;101(1):4-21.
221. Chen Z, Meng H, Xing G, Chen C, Zhao Y, Jia G, et al. Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo. *Toxicol Lett*. 25 mai 2006;163(2):109-20.
222. Li Z, Hulderman T, Salmen R, Chapman R, Leonard SS, Young SH, et al. Cardiovascular effects of pulmonary exposure to single-wall carbon nanotubes. *Environ Health Perspect*. mars 2007;115(3):377-82.
223. Hussain N, Jaitley V, Florence AT. Recent advances in the understanding of uptake of microparticulates across the gastrointestinal lymphatics. *Adv Drug Deliv Rev*. 23 août 2001;50(1-2):107-42.
224. Jani P, Halbert GW, Langridge J, Florence AT. Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency. *J Pharm Pharmacol*. déc 1990;42(12):821-6.
225. Ebabe Elle R, Gaillet S, Vidé J, Romain C, Lauret C, Rugani N, et al. Dietary exposure to silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats: effects on oxidative stress and inflammation. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. oct 2013;60:297-301.
226. Gatti AM. Biocompatibility of micro- and nano-particles in the colon. Part II. *Biomaterials*. févr 2004;25(3):385-92.
227. Ballestri M, Baraldi A, Gatti AM, Furci L, Bagni A, Loria P, et al. Liver and kidney foreign bodies granulomatosis in a patient with malocclusion, bruxism, and worn dental prostheses. *Gastroenterology*. nov 2001;121(5):1234-8.
228. Pujalté I, Dieme D, Haddad S, Serventi AM, Bouchard M. Toxicokinetics of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles after inhalation in rats. *Toxicol Lett*. 4 janv 2017;265:77-85.
229. Ballou B, Lagerholm BC, Ernst LA, Bruchez MP, Waggoner AS. Noninvasive Imaging of Quantum Dots in Mice. *Bioconjug Chem*. 1 janv 2004;15(1):79-86.
230. Lin Z, Monteiro-Riviere NA, Riviere JE. Pharmacokinetics of metallic nanoparticles. *WIREs Nanomedicine Nanobiotechnology*. 2015;7(2):189-217.
231. Yoshioka Y, Higashisaka K, Tsunoda S ichi, Tsutsumi Y. The Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Profile of Nanoparticles. In: Akashi M, Akagi T, Matsusaki M, éditeurs. *Engineered Cell Manipulation for Biomedical Application [Internet]*. Tokyo: Springer Japan; 2014 [cité 31 mars 2024]. p. 259-71. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-4-431-55139-3_15
232. Larese Filon F, Mauro M, Adami G, Bovenzi M, Crosera M. Nanoparticles skin absorption: New aspects for a safety profile evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol RTP*. juill 2015;72(2):310-22.
233. Fabian E, Landsiedel R, Ma-Hock L, Wiench K, Wohlleben W, van Ravenzwaay B. Tissue distribution and toxicity of intravenously administered titanium dioxide nanoparticles in rats. *Arch Toxicol*. 1 mars 2008;82(3):151-7.

234. Jani PU, McCarthy DE, Florence AT. Titanium dioxide (rutile) particle uptake from the rat GI tract and translocation to systemic organs after oral administration. *Int J Pharm.* 2 mai 1994;105(2):157-68.
235. Wang J, Zhou G, Chen C, Yu H, Wang T, Ma Y, et al. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. *Toxicol Lett.* 30 janv 2007;168(2):176-85.
236. Teubl BJ, Schimpel C, Leitinger G, Bauer B, Fröhlich E, Zimmer A, et al. Interactions between nano-TiO₂ and the oral cavity: impact of nanomaterial surface hydrophilicity/hydrophobicity. *J Hazard Mater.* 9 avr 2015;286:298-305.
237. Teubl BJ, Leitinger G, Schneider M, Lehr CM, Fröhlich E, Zimmer A, et al. The buccal mucosa as a route for TiO₂ nanoparticle uptake. *Nanotoxicology.* mars 2015;9(2):253-61.
238. Joob B, Wiwanitkit V. Nanotechnology for Health: A New Useful Technology in Medicine. *Med J Dr Patil Univ.* oct 2017;10(5):401.
239. Li C, Tang M. The toxicological effects of nano titanium dioxide on target organs and mechanisms of toxicity. *J Appl Toxicol JAT.* févr 2024;44(2):152-64.
240. Shakeel M, Jabeen F, Shabbir S, Asghar MS, Khan MS, Chaudhry AS. Toxicity of Nano-Titanium Dioxide (TiO₂-NP) Through Various Routes of Exposure: a Review. *Biol Trace Elem Res.* 1 juill 2016;172(1):1-36.
241. Kirkland D, Aardema MJ, Battersby RV, Beevers C, Burnett K, Burzlaff A, et al. A weight of evidence review of the genotoxicity of titanium dioxide (TiO₂). *Regul Toxicol Pharmacol.* 1 déc 2023;136:105263.
242. Wu T, Tang M. The inflammatory response to silver and titanium dioxide nanoparticles in the central nervous system. *Nanomed.* janv 2018;13(2):233-49.
243. Wang S xiang, Pei Z zhong, Wu X hui, Li J kun, Yang Y jiang. [Effect of YC-1 on HIF-1 alpha and VEGF expression in human hepatocarcinoma cell lines]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi Zhonghua Ganzangbing Zazhi Chin J Hepatol.* avr 2009;17(4):308-9.
244. Zhang J, Song W, Guo J, Zhang J, Sun Z, Li L, et al. Cytotoxicity of different sized TiO₂ nanoparticles in mouse macrophages. *Toxicol Ind Health.* 1 juill 2013;29(6):523-33.
245. Cui Y, Liu H, Zhou M, Duan Y, Li N, Gong X, et al. Signaling pathway of inflammatory responses in the mouse liver caused by TiO₂ nanoparticles. *J Biomed Mater Res A.* 2011;96A(1):221-9.
246. Chang H, Li L, Deng Y, Song G, Wang Y. Protective effects of lycopene on TiO₂ nanoparticle-induced damage in the liver of mice. *J Appl Toxicol.* 2023;43(6):913-28.
247. Bermudez E, Mangum JB, Wong BA, Asgharian B, Hext PM, Warheit DB, et al. Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* févr 2004;77(2):347-57.
248. Bermudez E, Mangum JB, Asgharian B, Wong BA, Reverdy EE, Janszen DB, et al. Long-term pulmonary responses of three laboratory rodent species to subchronic inhalation of pigmentary titanium dioxide particles. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* nov 2002;70(1):86-97.

249. Ma-Hock L, Burkhardt S, Strauss V, Gamer AO, Wiench K, van Ravenzwaay B, et al. Development of a short-term inhalation test in the rat using nano-titanium dioxide as a model substance. *Inhal Toxicol.* févr 2009;21(2):102-18.
250. Roursgaard M, Jensen KA, Poulsen SS, Jensen NEV, Poulsen LK, Hammer M, et al. Acute and subchronic airway inflammation after intratracheal instillation of quartz and titanium dioxide agglomerates in mice. *ScientificWorldJournal.* 5 avr 2011;11:801-25.
251. Warheit DB, Webb TR, Reed KL, Frerichs S, Sayes CM. Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO₂ particles: differential responses related to surface properties. *Toxicology.* 25 janv 2007;230(1):90-104.
252. Danielsen PH, Cao Y, Roursgaard M, Møller P, Loft S. Endothelial cell activation, oxidative stress and inflammation induced by a panel of metal-based nanomaterials. *Nanotoxicology.* 2015;9(7):813-24.
253. Falck GCM, Lindberg HK, Suhonen S, Vippola M, Vanhala E, Catalán J, et al. Genotoxic effects of nanosized and fine TiO₂. *Hum Exp Toxicol.* juin 2009;28(6-7):339-52.
254. Sayes CM, Wahi R, Kurian PA, Liu Y, West JL, Ausman KD, et al. Correlating nanoscale titania structure with toxicity: a cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* juill 2006;92(1):174-85.
255. Shi Y, Wang F, He J, Yadav S, Wang H. Titanium dioxide nanoparticles cause apoptosis in BEAS-2B cells through the caspase 8/t-Bid-independent mitochondrial pathway. *Toxicol Lett.* 16 juin 2010;196(1):21-7.
256. Soto K, Garza KM, Murr LE. Cytotoxic effects of aggregated nanomaterials. *Acta Biomater.* mai 2007;3(3):351-8.
257. Val S, Hussain S, Boland S, Hamel R, Baeza-Squiban A, Marano F. Carbon black and titanium dioxide nanoparticles induce pro-inflammatory responses in bronchial epithelial cells: need for multiparametric evaluation due to adsorption artifacts. *Inhal Toxicol.* juill 2009;21 Suppl 1:115-22.
258. Carmo TLL, Siqueira PR, Azevedo VC, Tavares D, Pesenti EC, Cestari MM, et al. Overview of the toxic effects of titanium dioxide nanoparticles in blood, liver, muscles, and brain of a Neotropical detritivorous fish. *Environ Toxicol.* avr 2019;34(4):457-68.
259. Hong J, Zhang YQ. Murine liver damage caused by exposure to nano-titanium dioxide. *Nanotechnology.* 18 mars 2016;27(11):112001.
260. Karlsson HL, Gustafsson J, Cronholm P, Möller L. Size-dependent toxicity of metal oxide particles - a comparison between nano- and micrometer size. *Toxicol Lett.* 24 juill 2009;188(2):112-8.
261. Park S, Lee YK, Jung M, Kim KH, Chung N, Ahn EK, et al. Cellular toxicity of various inhalable metal nanoparticles on human alveolar epithelial cells. *Inhal Toxicol.* 2007;19 Suppl 1:59-65.
262. Stearns RC, Paulauskis JD, Godleski JJ. Endocytosis of ultrafine particles by A549 cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* févr 2001;24(2):108-15.
263. Hamilton RF, Wu N, Porter D, Buford M, Wolfarth M, Holian A. Particle length-dependent titanium dioxide nanomaterials toxicity and bioactivity. *Part Fibre Toxicol.* 31 déc 2009;6:35.

264. Magrez A, Horváth L, Smajda R, Salicio V, Pasquier N, Forró L, et al. Cellular toxicity of TiO₂-based nanofilaments. *ACS Nano*. 25 août 2009;3(8):2274-80.
265. Simon-Deckers A, Gouget B, Mayne-L'hermite M, Herlin-Boime N, Reynaud C, Carrière M. In vitro investigation of oxide nanoparticle and carbon nanotube toxicity and intracellular accumulation in A549 human pneumocytes. *Toxicology*. 20 nov 2008;253(1-3):137-46.
266. Singh S, Shi T, Duffin R, Albrecht C, van Berlo D, Höhr D, et al. Endocytosis, oxidative stress and IL-8 expression in human lung epithelial cells upon treatment with fine and ultrafine TiO₂: role of the specific surface area and of surface methylation of the particles. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 juill 2007;222(2):141-51.
267. Bhattacharya K, Davoren M, Boertz J, Schins RP, Hoffmann E, Dopp E. Titanium dioxide nanoparticles induce oxidative stress and DNA-adduct formation but not DNA-breakage in human lung cells. *Part Fibre Toxicol*. 21 juin 2009;6:17.
268. Park EJ, Yi J, Chung KH, Ryu DY, Choi J, Park K. Oxidative stress and apoptosis induced by titanium dioxide nanoparticles in cultured BEAS-2B cells. *Toxicol Lett*. 28 août 2008;180(3):222-9.
269. Müller L, Riediker M, Wick P, Mohr M, Gehr P, Rothen-Rutishauser B. Oxidative stress and inflammation response after nanoparticle exposure: differences between human lung cell monocultures and an advanced three-dimensional model of the human epithelial airways. *J R Soc Interface*. 6 févr 2010;7 Suppl 1(Suppl 1):S27-40.
270. Rothen-Rutishauser B, Mühlfeld C, Blank F, Musso C, Gehr P. Translocation of particles and inflammatory responses after exposure to fine particles and nanoparticles in an epithelial airway model. *Part Fibre Toxicol*. 25 sept 2007;4:9.
271. Cho WS, Kang BC, Lee JK, Jeong J, Che JH, Seok SH. Comparative absorption, distribution, and excretion of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles after repeated oral administration. *Part Fibre Toxicol*. 26 mars 2013;10:9.
272. Cho WS, Duffin R, Thielbeer F, Bradley M, Megson IL, Macnee W, et al. Zeta potential and solubility to toxic ions as mechanisms of lung inflammation caused by metal/metal oxide nanoparticles. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. avr 2012;126(2):469-77.
273. Yeh TK, Chen JK, Lin CH, Yang MH, Yang CS, Chou FI, et al. Kinetics and tissue distribution of neutron-activated zinc oxide nanoparticles and zinc nitrate in mice: effects of size and particulate nature. *Nanotechnology*. 2 mars 2012;23(8):085102.
274. Almansour MI, Alferah MA, Shraideh ZA, Jarrar BM. Zinc oxide nanoparticles hepatotoxicity: Histological and histochemical study. *Environ Toxicol Pharmacol*. avr 2017;51:124-30.
275. Li CH, Shen CC, Cheng YW, Huang SH, Wu CC, Kao CC, et al. Organ biodistribution, clearance, and genotoxicity of orally administered zinc oxide nanoparticles in mice. *Nanotoxicology*. nov 2012;6(7):746-56.
276. Pasupuleti S, Alapati S, Ganapathy S, Anumolu G, Pully NR, Prakhya BM. Toxicity of zinc oxide nanoparticles through oral route. *Toxicol Ind Health*. sept 2012;28(8):675-86.
277. Boverhof DR, Bramante CM, Butala JH, Clancy SF, Lafranconi M, West J, et al. Comparative assessment of nanomaterial definitions and safety evaluation considerations. *Regul Toxicol Pharmacol RTP*. oct 2015;73(1):137-50.

278. Heng BC, Zhao X, Xiong S, Woei Ng K, Yin-Chiang Boey F, Say-Chye Loo J. Toxicity of zinc oxide (ZnO) nanoparticles on human bronchial epithelial cells (BEAS-2B) is accentuated by oxidative stress. *Food Chem Toxicol.* 1 juin 2010;48(6):1762-6.
279. Miletić M, Vilotić A, Korićanac L, Žakula J, Krivokuća MJ, Dohčević-Mitrović Z, et al. Spectroscopic signature of ZnO NP-induced cell death modalities assessed by non-negative PCA. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 5 mars 2023;288:122180.
280. Sahu D, Kannan GM, Tailang M, Vijayaraghavan R. In Vitro Cytotoxicity of Nanoparticles: A Comparison between Particle Size and Cell Type. *J Nanosci.* 23 août 2016;2016:e4023852.
281. Patel P, Kansara K, Shah D, Vallabani NS, Shukla RK, Singh S, et al. Cytotoxicity assessment of ZnO nanoparticles on human epidermal cells. *Mol Cytogenet.* 21 janv 2014;7(Suppl 1):P81.
282. Şeker Ş, Elçin AE, Yumak T, Sınağ A, Elçin YM. In vitro cytotoxicity of hydrothermally synthesized ZnO nanoparticles on human periodontal ligament fibroblast and mouse dermal fibroblast cells. *Toxicol In Vitro.* 1 déc 2014;28(8):1349-58.
283. Mittag A, Hoera C, Kämpfe A, Westermann M, Kuckelkorn J, Schneider T, et al. Cellular Uptake and Toxicological Effects of Differently Sized Zinc Oxide Nanoparticles in Intestinal Cells. *Toxics.* mai 2021;9(5):96.
284. Kim B, Kim G, Jeon S, Cho WS, Jeon HP, Jung J. Zinc oxide nanoparticles trigger autophagy-mediated cell death through activating lysosomal TRPML1 in normal kidney cells. *Toxicol Rep.* 1 janv 2023;10:529-36.
285. Mohammadinejad R, Moosavi MA, Tavakol S, Vardar DÖ, Hosseini A, Rahmati M, et al. Necrotic, apoptotic and autophagic cell fates triggered by nanoparticles. *Autophagy.* janv 2019;15(1):4-33.
286. Shen J, Yang D, Zhou X, Wang Y, Tang S, Yin H, et al. Role of Autophagy in Zinc Oxide Nanoparticles-Induced Apoptosis of Mouse LEYDIG Cells. *Int J Mol Sci.* 19 août 2019;20(16):4042.
287. Bai C, Tang M. Toxicological study of metal and metal oxide nanoparticles in zebrafish. *J Appl Toxicol JAT.* janv 2020;40(1):37-63.
288. Kim YH, Fazlollahi F, Kennedy IM, Yacobi NR, Hamm-Alvarez SF, Borok Z, et al. Alveolar epithelial cell injury due to zinc oxide nanoparticle exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 déc 2010;182(11):1398-409.
289. Aijie C, Huimin L, Jia L, Lingling O, Limin W, Junrong W, et al. Central neurotoxicity induced by the instillation of ZnO and TiO₂ nanoparticles through the taste nerve pathway. *Nanomed.* oct 2017;12(20):2453-70.
290. Hu YL, Gao JQ. Potential neurotoxicity of nanoparticles. *Int J Pharm.* 15 juill 2010;394(1-2):115-21.
291. Xiaoli F, Junrong W, Xuan L, Yanli Z, Limin W, Jia L, et al. Prenatal exposure to nanosized zinc oxide in rats: neurotoxicity and postnatal impaired learning and memory ability. *Nanomed.* avr 2017;12(7):777-95.
292. Bhattacharya S, Majumdar nee Paul S. Application of conventional metallic nanoparticles on male reproductive system – challenges and countermeasures. *Syst Biol Reprod Med.* 2 janv 2023;69(1):32-49.

293. Gaharwar US, Pardhiya S, Rajamani P. A Perspective on Reproductive Toxicity of Metallic Nanomaterials. In: Roychoudhury S, Kesari KK, éditeurs. *Oxidative Stress and Toxicity in Reproductive Biology and Medicine: A Comprehensive Update on Male Infertility Volume II* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cité 1 avr 2024]. p. 97-117. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-031-12966-7_7
294. Singh S. Zinc oxide nanoparticles impacts: cytotoxicity, genotoxicity, developmental toxicity, and neurotoxicity. *Toxicol Mech METHODS*. 2019;29(4):300-11.
295. Pasquet J, Chevalier Y, Pelletier J, Couval E, Bouvier D, Bolzinger MA. The contribution of zinc ions to the antimicrobial activity of zinc oxide. *Colloids Surf Physicochem Eng Asp*. 5 sept 2014;457:263-74.
296. Sabella S, Carney RP, Brunetti V, Malvindi MA, Al-Juffali N, Vecchio G, et al. A general mechanism for intracellular toxicity of metal-containing nanoparticles. *Nanoscale*. 21 juin 2014;6(12):7052-61.
297. Szűcs-Somlyó É, Lehel J, Májlínger K, Tóth F, Jerzsele Á, Kővágó C. Immune response to zinc oxide inhalation in metal fume fever, and the possible role of IL-17f. *Sci Rep*. 14 déc 2023;13:22239.
298. Huang C, Wu D, Khan FA, Wang Y, Xu J, Luo C, et al. Zinc oxide nanoparticle causes toxicity to the development of mouse oocyte and early embryo. *Toxicol Lett*. 1 avr 2022;358:48-58.
299. Song W, Zhang J, Guo J, Zhang J, Ding F, Li L, et al. Role of the dissolved zinc ion and reactive oxygen species in cytotoxicity of ZnO nanoparticles. *Toxicol Lett*. 15 déc 2010;199(3):389-97.
300. Chen RJ, Chen YY, Liao MY, Lee YH, Chen ZY, Yan SJ, et al. The Current Understanding of Autophagy in Nanomaterial Toxicity and Its Implementation in Safety Assessment-Related Alternative Testing Strategies. *Int J Mol Sci*. janv 2020;21(7):2387.
301. Kersting M, Olejnik M, Rosenkranz N, Loza K, Breisch M, Rostek A, et al. Subtoxic cell responses to silica particles with different size and shape. *Sci Rep*. 9 déc 2020;10(1):21591.
302. Li Y, Li J, Li M, Sun J, Shang X, Ma Y. Biological mechanism of ZnO nanomaterials. *J Appl Toxicol*. janv 2024;44(1):107-17.
303. Monse C, Raulf M, Jettkant B, van Kampen V, Kendzia B, Schuermeyer L, et al. Health effects after inhalation of micro- and nano-sized zinc oxide particles in human volunteers. *Arch Toxicol*. janv 2021;95(1):53-65.
304. Monse C, Raulf M, Hagemeyer O, van Kampen V, Kendzia B, Gering V, et al. Airway inflammation after inhalation of nano-sized zinc oxide particles in human volunteers. *BMC Pulm Med*. 30 déc 2019;19(1):266.
305. Monse C, Hagemeyer O, Raulf M, Jettkant B, van Kampen V, Kendzia B, et al. Concentration-dependent systemic response after inhalation of nano-sized zinc oxide particles in human volunteers. *Part FIBRE Toxicol*. 12 févr 2018;15:8.
306. Ghosh M, Jana A, Sinha S, Jothiramajayam M, Nag A, Chakraborty A, et al. Effects of ZnO nanoparticles in plants: Cytotoxicity, genotoxicity, deregulation of antioxidant defenses, and cell-cycle arrest. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 1 sept 2016;807:25-32.
307. Attia H, Nounou H, Shalaby M. Zinc Oxide Nanoparticles Induced Oxidative DNA Damage, Inflammation and Apoptosis in Rat's Brain after Oral Exposure. *Toxics*. juin 2018;6(2):29.

308. Babel PK, Thakre PK, Kumawat R, Tomar RS. Zinc oxide nanoparticles induce toxicity by affecting cell wall integrity pathway, mitochondrial function and lipid homeostasis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Chemosphere*. déc 2018;213:65-75.
309. Li M, Zhu L, Lin D. Toxicity of ZnO Nanoparticles to *Escherichia coli*: Mechanism and the Influence of Medium Components. *Environ Sci Technol*. 1 mars 2011;45(5):1977-83.
310. Zhang W, Bao S, Fang T. The neglected nano-specific toxicity of ZnO nanoparticles in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Sci Rep*. 20 avr 2016;6(1):24839.
311. Hu CW, Li M, Cui YB, Li DS, Chen J, Yang LY. Toxicological effects of TiO₂ and ZnO nanoparticles in soil on earthworm *Eisenia fetida*. *Soil Biol Biochem*. 1 avr 2010;42(4):586-91.
312. Meng J, Yang J, Pan T, Qu X, Cui S. ZnO nanoparticles promote the malignant transformation of colorectal epithelial cells in *APC^{min/+}* mice. *Environ Int*. 1 janv 2022;158:106923.
313. Peng X, Palma S, Fisher NS, Wong SS. Effect of morphology of ZnO nanostructures on their toxicity to marine algae. *Aquat Toxicol*. 1 avr 2011;102(3):186-96.
314. Chen P, Powell BA, Mortimer M, Ke PC. Adaptive interactions between zinc oxide nanoparticles and *Chlorella* sp. *Environ Sci Technol*. 6 nov 2012;46(21):12178-85.
315. Kumar A, Dhawan A. Genotoxic and carcinogenic potential of engineered nanoparticles: an update. *Arch Toxicol*. nov 2013;87(11):1883-900.
316. Xie Y, He Y, Irwin PL, Jin T, Shi X. Antibacterial activity and mechanism of action of zinc oxide nanoparticles against *Campylobacter jejuni*. *Appl Environ Microbiol*. avr 2011;77(7):2325-31.
317. Zhang XF, Shen W, Gurunathan S. Silver Nanoparticle-Mediated Cellular Responses in Various Cell Lines: An in Vitro Model. *Int J Mol Sci*. 22 sept 2016;17(10):1603.
318. Bartłomiejczyk T, Lankoff A, Kruszewski M, Szumiel I. Silver nanoparticles -- allies or adversaries? *Ann Agric Environ Med AAEM*. 2013;20(1):48-54.
319. Stensberg MC, Wei Q, McLamore ES, Porterfield DM, Wei A, Sepúlveda MS. Toxicological studies on silver nanoparticles: challenges and opportunities in assessment, monitoring and imaging. *Nanomed*. juill 2011;6(5):879-98.
320. Zhang T, Wang L, Chen Q, Chen C. Cytotoxic Potential of Silver Nanoparticles. *Yonsei Med J*. 1 mars 2014;55(2):283-91.
321. Xu F, Piatt C, Farkas S, Qazzaz M, Syed NI. Silver nanoparticles (AgNPs) cause degeneration of cytoskeleton and disrupt synaptic machinery of cultured cortical neurons. *Mol Brain*. 19 juin 2013;6(1):29.
322. Ferdous Z, Nemmar A. Health Impact of Silver Nanoparticles: A Review of the Biodistribution and Toxicity Following Various Routes of Exposure. *Int J Mol Sci*. janv 2020;21(7):2375.
323. Massarsky A, Dupuis L, Taylor J, Eisa-Beygi S, Strek L, Trudeau VL, et al. Assessment of nanosilver toxicity during zebrafish (*Danio rerio*) development. *Chemosphere*. 1 juin 2013;92(1):59-66.
324. Park EJ, Yi J, Kim Y, Choi K, Park K. Silver nanoparticles induce cytotoxicity by a Trojan-horse type mechanism. *Toxicol In Vitro*. 1 avr 2010;24(3):872-8.

325. Glinski A, Lima de Souza T, Zablocki da Luz J, Bezerra Junior AG, Camargo de Oliveira C, de Oliveira Ribeiro CA, et al. Toxicological effects of silver nanoparticles and cadmium chloride in macrophage cell line (RAW 264.7): An in vitro approach. *J Trace Elem Med Biol.* 1 déc 2021;68:126854.
326. Park MVDZ, Neigh AM, Vermeulen JP, de la Fonteyne LJJ, Verharen HW, Briedé JJ, et al. The effect of particle size on the cytotoxicity, inflammation, developmental toxicity and genotoxicity of silver nanoparticles. *Biomaterials.* 1 déc 2011;32(36):9810-7.
327. Giovanni M, Yue J, Zhang L, Xie J, Ong CN, Leong DT. Pro-inflammatory responses of RAW264.7 macrophages when treated with ultralow concentrations of silver, titanium dioxide, and zinc oxide nanoparticles. *J Hazard Mater.* 30 oct 2015;297:146-52.
328. Gliga AR, Skoglund S, Odnevall Wallinder I, Fadeel B, Karlsson HL. Size-dependent cytotoxicity of silver nanoparticles in human lung cells: the role of cellular uptake, agglomeration and Ag release. *Part Fibre Toxicol.* 17 févr 2014;11(1):11.
329. Muhamad M, Ab. Rahim N, Wan Omar WA, Nik Mohamed Kamal NNS. Cytotoxicity and Genotoxicity of Biogenic Silver Nanoparticles in A549 and BEAS-2B Cell Lines. *Bioinorg Chem Appl.* 23 sept 2022;2022:e8546079.
330. Vila L, García-Rodríguez A, Cortés C, Marcos R, Hernández A. Assessing the effects of silver nanoparticles on monolayers of differentiated Caco-2 cells, as a model of intestinal barrier. *Food Chem Toxicol.* 1 juin 2018;116:1-10.
331. Habas K, Shang L. Silver nanoparticle-mediated cellular responses in human keratinocyte cell line haca1 in vitro. *Nanoscale Rep.* 26 avr 2019;2(2):1-9.
332. Liao C, Li Y, Tjong SC. Bactericidal and Cytotoxic Properties of Silver Nanoparticles. *Int J Mol Sci.* 21 janv 2019;20(2):449.
333. Abdal Dayem A, Hossain MK, Lee SB, Kim K, Saha SK, Yang GM, et al. The Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in the Biological Activities of Metallic Nanoparticles. *Int J Mol Sci.* 10 janv 2017;18(1):120.
334. Jeong Y, Lim DW, Choi J. Assessment of Size-Dependent Antimicrobial and Cytotoxic Properties of Silver Nanoparticles. *Adv Mater Sci Eng.* 15 sept 2014;2014:e763807.
335. Jiang X, Lu C, Tang M, Yang Z, Jia W, Ma Y, et al. Nanotoxicity of Silver Nanoparticles on HEK293T Cells: A Combined Study Using Biomechanical and Biological Techniques. *ACS Omega.* 30 juin 2018;3(6):6770-8.
336. Ji JH, Jung JH, Kim SS, Yoon JU, Park JD, Choi BS, et al. Twenty-eight-day inhalation toxicity study of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats. *Inhal Toxicol.* août 2007;19(10):857-71.
337. Sung JH, Ji JH, Song KS, Lee JH, Choi KH, Lee SH, et al. Acute inhalation toxicity of silver nanoparticles. *Toxicol Ind Health.* mars 2011;27(2):149-54.
338. Song KS, Sung JH, Ji JH, Lee JH, Lee JS, Ryu HR, et al. Recovery from silver-nanoparticle-exposure-induced lung inflammation and lung function changes in Sprague Dawley rats. *Nanotoxicology.* mars 2013;7(2):169-80.
339. Stebounova LV, Adamcakova-Dodd A, Kim JS, Park H, O'Shaughnessy PT, Grassian VH, et al. Nanosilver induces minimal lung toxicity or inflammation in a subacute murine inhalation model. *Part Fibre Toxicol.* 25 janv 2011;8(1):5.

340. Sung JH, Ji JH, Park JD, Yoon JU, Kim DS, Jeon KS, et al. Subchronic inhalation toxicity of silver nanoparticles. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol.* avr 2009;108(2):452-61.
341. Sung JH, Ji JH, Yoon JU, Kim DS, Song MY, Jeong J, et al. Lung function changes in Sprague-Dawley rats after prolonged inhalation exposure to silver nanoparticles. *Inhal Toxicol.* avr 2008;20(6):567-74.
342. Campagnolo L, Massimiani M, Vecchione L, Piccirilli D, Toschi N, Magrini A, et al. Silver nanoparticles inhaled during pregnancy reach and affect the placenta and the foetus. *Nanotoxicology.* juin 2017;11(5):687-98.
343. Panas A, Marquardt C, Nalcaci O, Bockhorn H, Baumann W, Paur HR, et al. Screening of different metal oxide nanoparticles reveals selective toxicity and inflammatory potential of silica nanoparticles in lung epithelial cells and macrophages. *Nanotoxicology.* mai 2013;7(3):259-73.
344. Lee SY, Kim IY, Heo MB, Moon JH, Son JG, Lee TG. Global Proteomics to Study Silica Nanoparticle-Induced Cytotoxicity and Its Mechanisms in HepG2 Cells. *Biomolecules.* 2 mars 2021;11(3):375.
345. Sergent JA, Paget V, Chevillard S. Toxicity and genotoxicity of nano-SiO₂ on human epithelial intestinal HT-29 cell line. *Ann Occup Hyg.* juill 2012;56(5):622-30.
346. Brandão F, Costa C, Bessa MJ, Dumortier E, Debaq-Chainiaux F, Hubaux R, et al. Genotoxicity and Gene Expression in the Rat Lung Tissue following Instillation and Inhalation of Different Variants of Amorphous Silica Nanomaterials (aSiO₂ NM). *Nanomaterials.* juin 2021;11(6):1502.
347. Abdel-Latif HMR, Shukry M, El Euony OI, Mohamed Soliman M, Noreldin AE, Ghetas HA, et al. Hazardous Effects of SiO₂ Nanoparticles on Liver and Kidney Functions, Histopathology Characteristics, and Transcriptomic Responses in Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*) Juveniles. *Biology.* mars 2021;10(3):183.
348. Wang JJ, Sanderson BJS, Wang H. Cytotoxicity and genotoxicity of ultrafine crystalline SiO₂ particulate in cultured human lymphoblastoid cells. *Environ Mol Mutagen.* 2007;48(2):151-7.
349. Chen X, Zhu S, Hu X, Sun D, Yang J, Yang C, et al. Toxicity and mechanism of mesoporous silica nanoparticles in eyes. *Nanoscale.* 2 juill 2020;12(25):13637-53.
350. Nabeshi H, Yoshikawa T, Matsuyama K, Nakazato Y, Tochigi S, Kondoh S, et al. Amorphous nanosilica induce endocytosis-dependent ROS generation and DNA damage in human keratinocytes. *Part Fibre Toxicol.* 15 janv 2011;8:1.
351. Passagne I, Morille M, Rousset M, Pujalté I, L'azou B. Implication of oxidative stress in size-dependent toxicity of silica nanoparticles in kidney cells. *Toxicology.* 28 sept 2012;299(2-3):112-24.
352. Liu X, Lu B, Fu J, Zhu X, Song E, Song Y. Amorphous silica nanoparticles induce inflammation via activation of NLRP3 inflammasome and HMGB1/TLR4/MYD88/NF-kb signaling pathway in HUVEC cells. *J Hazard Mater.* 15 févr 2021;404(Pt B):124050.
353. Gunes S, He Z, van Acken D, Malone R, Cullen PJ, Curtin JF. Platinum nanoparticles inhibit intracellular ROS generation and protect against cold atmospheric plasma-induced cytotoxicity. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med.* août 2021;36:102436.
354. Ruiz ON, Fernando KAS, Wang B, Brown NA, Luo PG, McNamara ND, et al. Graphene oxide: a nonspecific enhancer of cellular growth. *ACS Nano.* 25 oct 2011;5(10):8100-7.

355. Chen GY, Pang DWP, Hwang SM, Tuan HY, Hu YC. A graphene-based platform for induced pluripotent stem cells culture and differentiation. *Biomaterials*. janv 2012;33(2):418-27.
356. Liu Y, Luo Y, Wu J, Wang Y, Yang X, Yang R, et al. Graphene oxide can induce in vitro and in vivo mutagenesis. *Sci Rep*. 11 déc 2013;3:3469.
357. Wang K, Ruan J, Song H, Zhang J, Wo Y, Guo S, et al. Biocompatibility of Graphene Oxide. *Nanoscale Res Lett*. déc 2011;6(1):8.
358. Chang Y, Yang ST, Liu JH, Dong E, Wang Y, Cao A, et al. In vitro toxicity evaluation of graphene oxide on A549 cells. *Toxicol Lett*. 5 févr 2011;200(3):201-10.
359. Yue H, Wei W, Yue Z, Wang B, Luo N, Gao Y, et al. The role of the lateral dimension of graphene oxide in the regulation of cellular responses. *Biomaterials*. juin 2012;33(16):4013-21.
360. Wang A, Pu K, Dong B, Liu Y, Zhang L, Zhang Z, et al. Role of surface charge and oxidative stress in cytotoxicity and genotoxicity of graphene oxide towards human lung fibroblast cells. *J Appl Toxicol JAT*. oct 2013;33(10):1156-64.
361. Arbo MD, Altknecht LF, Cattani S, Braga WV, Peruzzi CP, Cestonaro LV, et al. In vitro cardiotoxicity evaluation of graphene oxide. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. mai 2019;841:8-13.
362. Han SG, Kim JK, Shin JH, Hwang JH, Lee JS, Kim TG, et al. Pulmonary Responses of Sprague-Dawley Rats in Single Inhalation Exposure to Graphene Oxide Nanomaterials. *BioMed Res Int*. 2015;2015:376756.
363. Li B, Yang J, Huang Q, Zhang Y, Peng C, Zhang Y, et al. Biodistribution and pulmonary toxicity of intratracheally instilled graphene oxide in mice. *NPG Asia Mater*. avr 2013;5(4):e44-e44.
364. Singh SK, Singh MK, Nayak MK, Kumari S, Shrivastava S, Grácio JJA, et al. Thrombus inducing property of atomically thin graphene oxide sheets. *ACS Nano*. 28 juin 2011;5(6):4987-96.
365. Patlolla AK, Rondalgh J, Tchounwou PB. Biochemical and Histopathological Evaluation of Graphene Oxide in Sprague-Dawley Rats. *Austin J Environ Toxicol*. 2017;3(1):1021.
366. Patlolla AK, Randolph J, Kumari SA, Tchounwou PB. Toxicity Evaluation of Graphene Oxide in Kidneys of Sprague-Dawley Rats. *Int J Environ Res Public Health*. 29 mars 2016;13(4):380.
367. Liu XT, Mu XY, Wu XL, Meng LX, Guan WB, Ma YQ, et al. Toxicity of multi-walled carbon nanotubes, graphene oxide, and reduced graphene oxide to zebrafish embryos. *Biomed Environ Sci BES*. sept 2014;27(9):676-83.
368. Fu C, Liu T, Li L, Liu H, Liang Q, Meng X. Effects of graphene oxide on the development of offspring mice in lactation period. *Biomaterials*. févr 2015;40:23-31.
369. Mohamed HRH, Welson M, Yaseen AE, El-Ghor AA. Estimation of genomic instability and mutation induction by graphene oxide nanoparticles in mice liver and brain tissues. *Environ Sci Pollut Res Int*. janv 2020;27(1):264-78.
370. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2017 [cité 3 avr 2024]. Dioxyde de titane. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/dioxyde-de-titane>

371. Nanomatériaux. Prévention des risques - Risques - INRS [Internet]. [cité 3 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/nanomateriaux/prevention-risques.html>
372. Morawska L, Mcgarry P, Morris H, Knibbs L, Bostrom T, Capasso A. Measurements of particle emissions from nanotechnology processes, with assessment of measuring techniques and workplace controls [Internet]. Australia: Safe Work Australia; 2012 [cité 4 avr 2024]. Disponible sur: <http://www.safeworkaustralia.gov.au/sites/SWA/AboutSafeWorkAustralia/WhatWeDo/Publications/Pages/Measurements-Particle-Emissions-Nanotechnology-Processes-with-Assessment-Measuring-Techniques-Workplace-Controls.aspx>
373. van Broekhuizen P, van Veelen W, Streekstra WH, Schulte P, Reijnders L. Exposure limits for nanoparticles: report of an international workshop on nano reference values. *Ann Occup Hyg.* juill 2012;56(5):515-24.
374. Dolez PI. *Nanoengineering: Global Approaches to Health and Safety Issues.* Elsevier; 2015. 735 p.
375. National Institute for Occupational Safety & Health | NIOSH | CDC [Internet]. 2024 [cité 4 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/index.htm>
376. Howard J, Huang A, Li Z, Tufekci Z, Zdimar V, van der Westhuizen HM, et al. An evidence review of face masks against COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 26 janv 2021;118(4):e2014564118.
377. Arellano-Cotrino JJ, Marengo-Coronel N, Atoche-Socola KJ, Peña-Soto C, Arriola-Guillén LE. Effectiveness and Recommendations for the Use of Dental Masks in the Prevention of COVID-19: A Literature Review. *Disaster Med Public Health Prep.* oct 2021;15(5):e43-8.
378. Becker K, Gurzawska-Comis K, Brunello G, Klinge B. Summary of European guidelines on infection control and prevention during COVID-19 pandemic. *Clin Oral Implants Res.* oct 2021;32 Suppl 21(Suppl 21):353-81.
379. Lönnroth EC, Ruyter IE. Permeability of medical gloves to mono- and dimethacrylate monomers in dental restorative materials. *Int J Occup Saf Ergon JOSE.* 2002;8(4):497-509.
380. Bradford Smith P, Agostini G, Mitchell JC. A scoping review of surgical masks and N95 filtering facepiece respirators: Learning from the past to guide the future of dentistry. *Saf Sci.* nov 2020;131:104920.
381. Roberge RJ. Face shields for infection control: A review. *J Occup Environ Hyg.* 2016;13(4):235-42.
382. Remington WD, Ott BC, Hartka TR. Effectiveness of barrier devices, high-volume evacuators, and extraoral suction devices on reducing dental aerosols for the dental operator: A pilot study. *J Am Dent Assoc* 1939. avr 2022;153(4):309-318.e1.

DOUMANDJI (Zahra) - Risques liés à l'exposition aux nanoparticules dans la pratique dentaire.
(Thèse : 3^{ème} cycle Sci. Odontol. : Strasbourg : 2024; N° 35)
N°43.22.24.35

Résumé :

En médecine bucco-dentaire, une variété de biomatériaux est fréquemment utilisée, souvent améliorée en incorporant des particules de plus en plus petites, certaines atteignant une taille inférieure à 100 nm, afin d'en optimiser les caractéristiques et leur efficacité. Ces nanoparticules sont largement employées dans divers domaines de l'odontologie, tels que l'implantologie, la parodontologie la prothèse et l'endodontie.

Étant donné les innombrables caractéristiques des nanoparticules comme leur taille, leurs formes et leur grande surface, les nanoparticules ont la capacité de pénétrer dans les cellules humaines, voire de s'y accumuler. Perturbant ainsi l'homéostasie cellulaire.

Ce travail s'attache à définir les nanoparticules, à recenser la nature des nanomatériaux contenus dans les produits dentaires, et à évaluer leurs impacts toxiques sur le corps humain. Enfin, des mesures de prévention des risques seront abordées pour protéger les patients, le personnel et les praticiens contre ces dangers potentiels.

Mots-clés : Nanoparticules, Nanotoxicité, Biocompatibilité, Pratique dentaire, Exposition, Santé au travail, Mesures de sécurité.

Me SH : Nanoparticles, Nanotoxicity, Biocompatibility, Dental practice, Exposure, Occupational health, Safety measures.

Président : Professeur HAÏKEL Youssef

Assesseurs : Professeur MEYER Florent
Professeur PONS Françoise
Docteur PEGE Prescillia

Membre invité : Professeur RIHN Bertrand

Coordonnées de l'auteur :

Adresse postale : 10 Boulevard d'Anvers
67000 Strasbourg

Adresse électronique : doumandji.zahra@gmail.com