

Les effets des particules d'oxydes métalliques sur le poumon

Sylvie Chevillard

► **To cite this version:**

Sylvie Chevillard. Les effets des particules d'oxydes métalliques sur le poumon: Mesures des effets toxicologiques de nano-oxydes métalliques sur cellules humaines in vitro. Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail, ANSES, 2015, Nanomatériaux et santé, pp.19-20. <https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche> . anses-01737705

HAL Id: anses-01737705

<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-01737705>

Submitted on 19 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Les effets des particules d'oxydes métalliques sur le poumon

Mesures des effets toxicologiques de nano-oxydes métalliques sur cellules humaines in vitro

Sylvie CHEVILLARD

Mots-clés : criblage, dioxyde de titane, oxyde de silicium, oxydes métalliques, pathologies pulmonaires, poumon

De plus en plus de produits contiennent des nanoparticules à base d'oxydes métalliques, qui ont été intégrées pour conférer des propriétés nouvelles à un matériau (ex. colorant, traitement de surface...). D'autre part, des applications sont en développement dans le secteur de la santé (ex. biocapteurs, vectorisation de médicaments...).

Les travailleurs mettant ces particules en œuvre, les consommateurs, les patients y sont donc potentiellement exposés, notamment par inhalation. Or, des premières études sur les effets des nanoparticules montrent que les méthodes de défense « classiques » de l'appareil respiratoire, comme la toux par exemple, ne sont pas efficaces contre les nanoparticules. De plus, celles-ci pénètrent plus facilement jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Des publications²⁵ ont montré un possible lien entre pathologies pulmonaires et exposition aux nanomatériaux, mais elles ont été critiquées en raison de la faiblesse statistique des populations analysées. De même, les études *in vitro* sur des lignées pulmonaires humaines sont encore peu nombreuses et parcellaires.

Il est donc nécessaire de développer des tests de toxicité fiables pour ces nanoparticules. Cela peut s'avérer complexe. En effet, chaque nano-objet doit être considéré comme spécifique et singulier²⁶. Dans un avis concernant « *Les risques liés aux nanomatériaux pour la population générale et dans*

l'environnement » (publié le 24 mars 2010), l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset, actuelle Anses) précisait qu'« *avec les nanomatériaux, il est impossible d'en rester aux généralités. Il faut les examiner au cas par cas, produit par produit, usage par usage (...) Selon la formulation et la matrice où il est incorporé, chaque nanomatériau acquiert une réactivité et un comportement différents* »²⁷.

Comment identifier, comprendre et évaluer les dangers des nanoparticules d'oxydes métalliques sur des lignées pulmonaires humaines ?

Le projet de recherche : Nanomique

Le projet Nanomique est une approche de criblage systématique pour définir la toxicité d'une quinzaine de nanoparticules (déjà utilisées dans l'industrie) sur des lignées cellulaires de cancers²⁸ de poumon humain et sur des tissus pulmonaires cultivés en trois dimensions. Il s'appuie sur une plateforme de criblage (« screening ») à haut débit, c'est-à-dire un dispositif permettant d'effectuer de très nombreux tests en parallèle sur des cultures de cellules. Cette capacité est obtenue en travaillant sur des plaques avec 96 puits de moins d'un centimètre carré, contenant chacun une culture cellulaire indépendante. On peut ainsi tester rapidement différentes concentrations de nanoparticules et différents types de cellules.

CEA DSV/LCE, Fontenay-aux-Roses

²⁵ Byrne (2008) et Song (2009).

²⁶ Recommandation européenne 424 du 7 février 2008: http://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/nanocode-recommandation-pe0894c08424_fr.pdf

²⁷ Disponible sur le site internet de l'Anses: www.anses.fr/fr/content/%C3%A9valuation-des-risques-li%C3%A9s-aux-nanomat%C3%A9riaux

²⁸ Le cancer rend les cellules immortelles, c'est-à-dire qu'on peut les cultiver indéfiniment donc les commercialiser pour des tests biologiques. C'est le cas des lignées de cellules mentionnées plus bas qui sont issues de tumeurs. Les cellules normales sont programmées pour ne supporter qu'un nombre fini de divisions.

Dans le cas présent, le choix a été fait de travailler sur des cultures de cellules pulmonaires, qui constituent la première cible en cas d'inhalation. Trois types ont été testés : A549 et Calu-3 qui sont deux lignées de cellules qui recouvrent les alvéoles pulmonaires humaines et 16HBE-14o- qui est issue de la paroi des bronches. Ces cellules forment des couches qui simulent la paroi d'une alvéole pulmonaire ou d'une bronche. À moyen terme, il est prévu de travailler sur des structures tridimensionnelles de cellules plus représentatives des tissus du poumon. Une partie du projet s'attache à réaliser de telles structures en 3D.

Le projet prévoit de tester des nanoparticules à base d'oxyde métallique. Dans un premier temps, deux types sont utilisés pour la mise au point des tests :

- Des particules de dioxyde de titane de 25 nanomètres disponibles commercialement. Une fois dans le milieu de cultures celles-ci s'agrègent pour former des ensembles d'une centaine de nanomètres ;
- Des particules qui pourraient être utilisées pour transporter des médicaments. Il en existe différentes versions à base de fer, de chrome ou d'aluminium.

Les doses s'expriment en quantité « saupoudrée » par centimètre carré de culture. Les tests ont été réalisés sur des cellules témoins (non exposées) et des cultures ayant reçu de 6 à 96 microgrammes par centimètre carré.

“ *Comment évaluer les dangers des nanoparticules d'oxydes métalliques sur des lignées pulmonaires humaines ?* ”

Toute une batterie de tests est prévue, visant à mesurer :

- la cytotoxicité, c'est-à-dire la capacité des nanoparticules à endommager des cellules. On mesure notamment la perméabilité de la membrane (une cellule mourante « fuit ») et les propriétés électriques des cellules ;

- la génotoxicité, c'est-à-dire la capacité des nanoparticules à endommager le génome des cellules ;
- le stress oxydant, c'est-à-dire le pouvoir des nanoparticules à libérer dans la cellule des produits oxydants capables de l'endommager ;
- la capacité des nanoparticules à pénétrer dans les cellules.

Outre la caractérisation des effets biologiques induits par des nanoparticules de différentes tailles et compositions chimique, l'analyse du transcriptome²⁹ permettra de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la réponse cellulaire, c'est-à-dire d'identifier dans un tissu donné et dans des conditions données, les gènes actifs, d'analyser l'expression de ces gènes et de déterminer leur réseaux d'expression. À partir de ces résultats, l'objectif *in fine* du projet de recherche « *Nanomique* » est de sélectionner des nanoparticules modèles pour la réalisation d'une toxicologie exhaustive, nécessaire pour mieux suivre et protéger les travailleurs exposés.

Les partenaires :

Sylvie Chevillard

CEA DSV/LCE, Fontenay-aux-Roses

Jean-Charles Arnault et Philippe Bergonzo

CEA LIST, Gif-sur-Yvette

Patricia Horcajada Cortes et Christian Serre

Institut Lavoisier, CNRS UMR 8180, Université de Versailles, Versailles

Durée : 36 mois

Financement : 198.818 €

Contact : sylvie.chevillard@cea.fr

²⁹ Ensemble des ARN issus de la transcription du génome donc des protéines que la cellule fabrique à un instant donné.