



HAL
open science

Nanoparticules et fonction de reproduction

Joelle Cohen-Tannoudji

► **To cite this version:**

Joelle Cohen-Tannoudji. Nanoparticules et fonction de reproduction : Nanoparticules et fonction de reproduction, impact des nanoparticules de noir de carbone sur les fonctions endocrines ovariennes et gonadotropes hypophysaires. Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail, 2015, Nanomatériaux et santé, 6, pp.44-45. anses-01738650

HAL Id: anses-01738650

<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-01738650>

Submitted on 20 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.

Nanoparticules et fonction de reproduction

Nanoparticules et fonction de reproduction, impact des nanoparticules de noir de carbone sur les fonctions endocrines ovariennes et gonadotropes hypophysaires

Joëlle COHEN-TANNOUDJI

Mots-clés : endocrinologie, expositions chroniques, nanoparticules, noir de carbone, fonction de reproduction, hydrocarbures, modélisation moléculaire, perturbateurs endocriniens, toxicologie

L'essor des nanotechnologies entraîne un accroissement de l'exposition des populations aux nanoparticules manufacturées issues de matériaux variés, qui s'ajoutent à celles produites non intentionnellement. Parmi les nanoparticules, celles de noir de carbone sont largement utilisées dans l'industrie. Elles sont le plus souvent produites par combustion contrôlée ou décomposition d'hydrocarbures. Les secteurs d'activité concernés sont les pneumatiques et autres caoutchoucs, les plastiques et les encres d'imprimerie. Or, les nanoparticules de noir de carbone sont considérées par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) comme des cancérogènes potentiels chez l'homme (groupe 2B). Même si leur impact sur la santé nécessite d'être mieux compris, elles ont été associées en particulier à des inflammations du tissu pulmonaire, à des bronchopathies ainsi qu'à un risque accru de cancer pulmonaire. Ces nanoparticules peuvent être transportées rapidement vers l'intérieur des cellules épithéliales bronchiques. Leur chemin peut ne pas s'arrêter là. On en observe également dans différents organes tels que le foie, la rate, le cœur et même le cerveau. On peut donc s'interroger sur de possibles effets liés à leur présence dans ces organes.

Les troubles de la fonction de reproduction

Au cours de ces dernières décennies, l'impact de l'environnement sur la fonction de reproduction a suscité beaucoup d'inquiétudes. Une attention particulière a été portée sur les perturbateurs endocriniens, des substances chimiques susceptibles

de brouiller les informations transmises par les hormones et notamment par les hormones stéroïdes sexuelles⁶¹. D'autre part, de nombreuses études ont mis en évidence des troubles de la fonction de la reproduction comme, par exemple : l'avancement de l'âge de la puberté chez les jeunes filles, la détérioration de certaines caractéristiques spermatiques ou l'augmentation de cancers hormono-dépendants (ex. cancers du sein, de la prostate...).

La question traitée dans ce projet est la recherche d'une possible action des nanoparticules de noir de carbone sur la fonction de reproduction. En effet, des travaux menés *in vivo* chez la souris mâle et *in vitro* sur des lignées cellulaires testiculaires ont suggéré que les nanoparticules de noir de carbone peuvent affecter la production de spermatozoïdes et de l'hormone testostérone par le testicule. Quant au système de reproduction femelle, aucune donnée n'est actuellement disponible.

Le projet de recherche : NANOVHYP

Ce projet, qui réunit des équipes compétentes dans les domaines de l'endocrinologie de la reproduction et de la toxicologie, vise à évaluer la toxicité des nanoparticules de noir de carbone sur la fonction endocrine de l'hypophyse et des ovaires. Cette démarche intégrée s'articule autour de trois axes de recherche :

1. Analyser l'impact des nanoparticules de noir de carbone, après exposition *in vitro* et *in vivo* chez la souris par voie pulmonaire⁶², sur les

⁶¹ Les Cahiers de la recherche, *Les perturbateurs endocriniens en 12 projets*, Anses, décembre 2012.

⁶² Instillation intra-trachéale.

fonctions endocrines de la reproduction, notamment des ovaires (ou gonades femelles) et de l'adénohypophyse, une glande située à la base du cerveau. Au sein de l'adénohypophyse, qui sécrète diverses hormones, les cellules gonadotropes produisent deux hormones liées à la reproduction : l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH). Cette activité est elle-même gouvernée par la GnRH⁶³ une neurohormone sécrétée par l'hypothalamus.

“ *Y a-t-il une possible action des nanoparticules de noir de carbone sur la fonction de reproduction chez la femelle ?* ”

2. Identifier, dans les cellules, les cibles moléculaires des nanoparticules de noir de carbone afin de savoir avec quelles protéines clés, elles interagissent et de quelle manière (modification du niveau d'expression et/ou altération des caractéristiques physico-chimiques). Pour cela des cultures de cellules, lignées et cultures primaires, issues de l'adénohypophyse ou de l'ovaire, sont incubées dans un milieu contaminé avec des nanoparticules de noir de carbone du commerce, à des concentrations comprises entre 25 et 200 microgrammes par millilitre⁶⁴. On mesure en particulier la manière dont est modifiée l'expression des gènes des cellules. Pour les cellules de l'hypophyse antérieure, on analyse comment la synthèse de LH ou de FSH est modifiée. Pour celle de l'ovaire, on peut observer la synthèse et l'activité des enzymes qui interviennent dans la production d'œstradiol, hormone sexuelle, impliquée notamment dans le contrôle du cycle sexuel.

3. Modéliser les interactions entre nanoparticules de noir de carbone et protéines cibles pour prédire certains mécanismes d'action sous-jacents et obtenir des indications sur les déterminants physiques et chimiques impliqués dans la toxicité de ces nanoparticules, en utilisant des simulations de dynamique moléculaire à différents niveaux de résolution (échelle atomique ou à gros grains).

Le projet est en cours. Il a ainsi été mis en évidence pour la première fois, dans des cellules gonadotropes, une perturbation de l'expression des gènes des hormones LH et FSH et de leur régulation par la GnRH. La plupart de ces effets ont été observés en présence de nanoparticules à des concentrations de l'ordre de 50 microgrammes/millilitre. On observe également dans les cellules endocrines de l'ovaire, une diminution de l'activité de l'enzyme aromatasase, à l'origine de la synthèse d'œstradiol. Des travaux sont en cours pour confirmer ces résultats.

L'équipe :

Joëlle Cohen-Tannoudji

Équipe Physiologie de l'Axe Gonadotrope INSERM U1133, Unité de biologie fonctionnelle et adaptative CNRS UMR 8251, Université Paris Diderot, Paris

Jean-Marie Dupret

Équipe Réponses Moléculaires et Cellulaires aux Xénobiotiques, Unité de biologie fonctionnelle et adaptative CNRS UMR 8251, Université Paris Diderot, Paris

Jorge Boczkowski

Équipe Physiopathologie de la bronchopneumopathie chronique obstructive et autres conséquences respiratoires de l'inhalation de particules de l'environnement, Inserm U955, Faculté de Médecine de Créteil, Créteil

Catherine Etchebest

Équipe Dynamique des structures et interactions des macromolécules biologiques, INTS, INSERM UMR- S 665, Université Paris Diderot, Paris

Durée : 36 mois

Financement : 199.999 €

Contact : joelle.cohen-tannoudji@univ-paris-diderot.fr

⁶³ Acronyme anglais pour hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires.

⁶⁴ 1 microgramme par millilitre correspond à une concentration en masse de un millième.