

# Le devenir des nanoparticules dans l'intestin

Eric Houdeau

► **To cite this version:**

Eric Houdeau. Le devenir des nanoparticules dans l'intestin : Devenir et toxicité de nanoparticules de dioxyde de titane après exposition orale chez le rat, impact de la taille des particules sur le franchissement de la barrière digestive et le risque de cancer colorectal. Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail, ANSES, 2015, pp.35-37. <https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche-anses-01740193>

**HAL Id: anses-01740193**

**<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-01740193>**

Submitted on 21 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.



## Le devenir des nanoparticules dans l'intestin

*Devenir et toxicité de nanoparticules de dioxyde de titane après exposition orale chez le rat, impact de la taille des particules sur le franchissement de la barrière digestive et le risque de cancer colorectal*

Éric HOUDEAU

**Mots-clés :** absorption, additif alimentaire, agrégation, cancérogenèse, colorant E171, dioxyde de titane, ingestion, intestin, nanoparticules, translocation, toxicologie

Dans les secteurs de l'alimentation et de l'emballage, les nanoparticules sont bien présentes et leur usage devrait croître, notamment du fait du développement de nouvelles applications. Elles peuvent en effet être utilisées comme agents antimicrobiens, colorants alimentaires ou agents texturants. Pourtant, les études de toxicité des nanoparticules par voie orale sont limitées, bien plus que celles portant sur la toxicité par inhalation. L'une des raisons en est la difficulté de les suivre dans les aliments en cours de digestion et dans l'organisme. Se posent les questions de l'impact local de ces nanoparticules sur la fonction intestinale, de leur distribution dans l'organisme et d'éventuels effets. Il importe donc de développer de nouvelles méthodes/approches pour mieux appréhender leur suivi et leur devenir dans l'organisme.

L'une des particules souvent évoquée en matière d'alimentation, est le dioxyde de titane. C'est une molécule composée d'oxygène et de titane, caractérisée par la formule chimique  $TiO_2$ . Selon le registre national qui liste les nanoparticules fabriquées ou importées au niveau français, c'est la quatrième espèce par ordre d'importance avec 14.000 tonnes (issues des données déclarées) par exemple en 2013. Dans le secteur agro-alimentaire, c'est un pigment alimentaire blanc (colorant E171) qu'on trouve dans diverses confiseries, sauces, pâtisseries, etc. Ses propriétés bactéricides lui promettent également un usage répandu pour la conception de films plastiques alimentaires au contact de l'alimentation. Les travaux d'Alan Weir ont ainsi permis de montrer qu'un adulte pouvait en

absorber via son alimentation environ un milligramme par kg de poids corporel et par jour<sup>52</sup>.

Toutefois, le devenir des nanoparticules ingérées de  $TiO_2$  le long de l'appareil gastro-intestinal et au contact des fluides digestifs est peu connu. On suppose que les agglomérats et agrégats contenus dans l'alimentation pourraient se désagréger dans les matrices gastriques à pH faible (forte acidité), libérant des particules de taille nanométrique, voire se dissoudre.



*Coupe côlon de rat*

*(Source : Christel Cartier, Inra Toxalim)*

Le dioxyde de titane est chimiquement inerte mais, il a été observé dans le cadre d'une exposition aérienne, que des concentrations élevées de  $TiO_2$  pouvaient s'accompagner d'un cancer des voies respiratoires chez des rongeurs exposés. C'est pourquoi le  $TiO_2$  a été récemment classé par le centre international de recherche sur le cancer (Circ)

<sup>52</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22260395>

comme « *cancérogène possible pour l'homme* » (catégorie 2B). Avant le démarrage du projet NanoGut, quelques travaux ont été menés sur le dioxyde de titane ingéré. Ils donnent des indications sur le fait que les nanoparticules peuvent franchir la barrière de l'intestin et atteindre d'autres organes. Ce défaut de barrière pourrait non seulement favoriser la pénétration des nanoparticules vers l'organisme, mais aussi l'inflammation propice au développement de la carcinogenèse si l'effet s'avérait chronique. En complément de ces travaux, des modèles *in vitro* ont mis en évidence la migration de nanoparticules à travers une barrière de cellules qui simule la paroi de l'intestin, et des effets toxiques modérés. Ils ont toutefois été menés à fortes doses et demandaient à être poursuivis dans des conditions plus réalistes.

“ *Le devenir des nanoparticules ingérées TiO<sub>2</sub> le long de l'appareil gastro-intestinal et au contact des fluides digestifs est peu connu.* ”

### Le projet de recherche : NanoGut

L'objectif du projet NanoGut est donc de fournir des données toxicologiques, utilisables dans les processus d'évaluation du risque lié à l'ingestion de nanoparticules de dioxyde de titane. Deux types de nanoparticules seront testés. Le premier est un additif alimentaire (E 171) disponible dans le commerce. Le second est un nanomatériau de référence, bien caractérisé, utilisé dans des tests de toxicité internationaux (le P25 Aéroxyde). Trois statuts d'agrégation seront étudiés, de gros agglomérats (tels qu'ils apparaissent sans agitation

particulière), une forme partiellement dispersée (agrégats submicroniques de 400-600nm) et une forme « nano » (<100nm).

Le premier objectif du projet est d'étudier le devenir des nanoparticules le long de l'intestin (distribution, agglomération, dissolution) et leur translocation au travers du tissu intestinal. Pour cela, deux méthodes très puissantes sont mises en œuvre pour l'observation des tissus : la micro fluorescence X à partir du rayonnement du synchrotron Soleil<sup>55</sup> et la détection isotopique en nanoSIMS<sup>56</sup>. Elles permettent de suivre le devenir du TiO<sub>2</sub> dans l'intestin et les tissus avec une résolution inférieure à 100 nm et sur de larges champs optiques. En particulier, elles conduisent à observer leur accumulation potentielle au contact (dans la couche de mucus) et dans l'épithélium intestinal (passage hors et dans les plaques de Peyer, un des principaux constituants du tissu immunitaire associé au système digestif), puis les compartiments sous-muqueux et jusqu'au foie.

Dans un deuxième temps, la localisation du TiO<sub>2</sub> à l'intérieur des cellules sera précisée par microscopie électronique, notamment pour apprécier la distribution des particules libres nanométriques ou agrégées dans les cellules de l'épithélium et les cellules immunitaires présentes dans l'intestin.

Un second objectif du projet sera d'identifier l'impact d'une exposition orale subchronique<sup>57</sup> à des particules de TiO<sub>2</sub> sur la structure et la fonction de la barrière intestinale jusqu'à sa composante immunitaire. Cette barrière joue un rôle crucial quant à la protection d'un individu vis-à-vis de son environnement. Différents fragments de membranes prélevés le long de l'intestin seront testés dans des chambres de Ussing<sup>58</sup>. Ces tests seront complétés par des mesures biologiques plus sophistiquées

<sup>55</sup> Le synchrotron Soleil est un anneau de 150 m de diamètre dans lequel tournent des électrons, à une vitesse proche de celle de la lumière. Ils émettent un rayonnement intense, 10.000 fois plus que celui du soleil. Une partie de ce rayonnement est sous forme de rayons X. Ceux-ci excitent les atomes de titane qui réémettent des rayons X à des longueurs d'onde caractéristiques de cet élément. Faire une image de cette lumière permet de réaliser une carte de la distribution du titane dans les tissus de l'intestin.

<sup>56</sup> Le nanoSIMS (pour Secondary Ion Mass Spectrometry) est une technique de microscopie couplée à un spectromètre de masse, très sensible et à haute résolution (inférieur à 100 nm), permettant de déterminer la composition élémentaire à la surface d'un échantillon.

<sup>57</sup> Exposition de durée déterminée allant de quelques jours à quelques semaines.

<sup>58</sup> Il s'agit d'un dispositif expérimental permettant de mesurer la "perméabilité" de l'intestin de part et d'autre de sa paroi, ainsi de tester l'efficacité de cette barrière naturelle de l'organisme.

destinées à mesurer l'intégrité des membranes, mais aussi le mode de transport des nanoparticules au travers des cellules (endocytose).

En parallèle, les cellules immunitaires présentes à la surface et dans l'intestin, dont le rôle est de défendre l'organisme contre les agressions extérieures tout en tolérant les produits sains de notre alimentation, seront étudiées.

Un troisième objectif portera sur les conséquences toxicologiques d'une exposition chronique (cent jours) à des particules minérales. En effet, le classement du Circ en 2B pour les cancers pulmonaires, et la démonstration d'une forte génotoxicité<sup>53</sup> sur des lignées épithéliales intestinales incitent à se poser la question du risque par rapport à la carcinogenèse colorectale lors d'une exposition orale. Pour cela des modèles animaux rendus plus sensibles au cancer du côlon<sup>54</sup> seront exposés sur des durées longues à du dioxyde de titane par voie alimentaire.

#### L'équipe :

##### **Eric Houdeau**

Inra, UMR 1331, Toxalim, équipe "Développement Intestinal, Xénobiotiques & ImmunoToxicologie", Toulouse

##### **Fabrice Pierre**

Inra, UMR 1331, Toxalim, équipe "Prévention et promotion de la cancérogenèse par l'alimentation", Toulouse

##### **Elisa Boutet**

Inra, UMR 1331, Toxalim, équipe "Génotoxicité & Signalisation", Toulouse

##### **Marie Carrière**

CEA, DSM/INAC/SCIB/LAN, Grenoble

##### **Matthieu Réfrégiers**

Synchrotron SOLEIL, Gif-sur-Yvette

**Durée :** 39 mois

**Financement :** 195 K€

**Contact :** [eric.houdeau@toulouse.inra.fr](mailto:eric.houdeau@toulouse.inra.fr)

<sup>53</sup> Mécanisme qui crée des dommages à l'ADN, susceptible de participer aux mécanismes de cancérogenèse.

<sup>54</sup> Par exposition à une substance chimique qui ne déclenche pas un cancer mais rend son apparition plus probable.