

Immunotoxicité de nanoparticules métalliques

Thierry Rabilloud

► **To cite this version:**

Thierry Rabilloud. Immunotoxicité de nanoparticules métalliques. Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail, ANSES, 2015, Nanomatériaux et santé, pp.38-40. <https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche . anses-01758564>

HAL Id: anses-01758564

<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-01758564>

Submitted on 4 Apr 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.



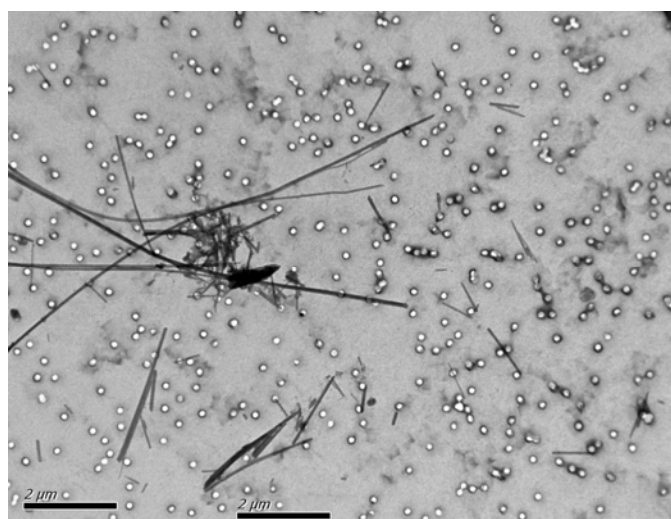
Immunotoxicité de nanoparticules métalliques

Immunotoxicité de nanoparticules métalliques

Thierry RABILLOUD

Mots-clés : argent métallique, cellule dendritique, macrophage, oxyde de titane, oxyde de zinc, silice, système immunitaire, toxicité

Le développement des nanotechnologies fait naître autant d'espoirs que d'inquiétudes. Parmi celles-ci figure la toxicité des nanoparticules qui est encore mal connue. Cette méconnaissance est entretenue par le fait que les travaux de recherche mènent souvent à des résultats contradictoires. Ces contradictions peuvent s'expliquer à la fois par les propriétés différentes des nanoparticules testées (même si elles sont de la même famille), mais aussi par des méthodologies variables d'un auteur à l'autre. D'autre part, la majorité de ces études sont fondées sur de simples tests de viabilité pour déterminer les effets toxiques (ex. méthode rapide de numération des cellules survivantes après une exposition). Or, si ces tests de toxicité sont pertinents pour évaluer les effets immédiats, ils ne permettent pas d'apporter d'arguments quant à l'importance d'effets à long terme. Or, le cas de l'amiante a montré combien ces effets à long terme pouvaient être importants et sévères.



Fibres d'amiante

Parmi les effets à long terme, il y a ceux sur le système immunitaire dont la fonction principale est de protéger l'organisme contre les agents étrangers (ex. bactéries, virus). On soupçonne que les nanoparticules puissent l'affecter et induire des dysfonctionnements tels que des inflammations chroniques ou des allergies.

- Un tel dysfonctionnement a été observé dans le cas d'une contamination avec des fibres d'amiante. On observe une inflammation chronique induite au niveau des poumons par les fibres, qui résulte de l'activation soutenue et continue des macrophages pulmonaires. Ces cellules, dont le rôle est de phagocyter les intrus qui ont réussi à se faufiler jusqu'aux alvéoles pulmonaires, ne parviennent pas à absorber les fibres.
- De même, de récents travaux ont mis en évidence que les particules de silice amorphe étaient capables de modifier les cellules dendritiques humaines *in vitro*. Ces modifications aboutissent à une augmentation du relargage de molécules activant le système immunitaire ce qui montre qu'il existe un potentiel « adjuvant » pour ces nanoparticules, avec pour conséquence une possible augmentation des allergies à d'autres produits comme des pollens ou des molécules chimiques.

Le projet de recherche : Innimmunotox

Le projet porte sur l'étude de la fonctionnalité de cellules du système immunitaire (des cellules dendritiques et des macrophages), mises en présence

de nanoparticules. Ces cellules sont obtenues à partir de la moelle osseuse de souris.

On a choisi pour cette étude, deux types de nanoparticules : les nanoparticules d'oxyde de zinc d'une part et d'argent métallique d'autre part.

- Les nanoparticules d'oxyde de zinc sont utilisées, comme l'oxyde de titane, dans les crèmes solaires ; elles reçoivent de nombreuses applications, comme désinfectant (ex. cosmétiques, textiles), dans les peintures (en particulier anticorrosion) ou encore dans la vulcanisation du caoutchouc. Enfin, les nanoparticules rencontrées dans les fumées d'oxyde de zinc (ZnO) sont souvent en cause dans une maladie professionnelle : la fièvre des métaux. Selon la base de données de la production/ importation⁵⁹ de nanoparticules, l'oxyde de zinc est, avec près de 290 000 tonnes, la neuvième par ordre de tonnage.
- Les nanoparticules d'argent métallique (Ag), quant à elles, sont utilisées pour leurs propriétés biocides comme anti odorants, par exemple, dans des produits textiles, pour la purification de l'eau, des cathéters et autres dispositifs médicaux, etc. Ceci entraîne une forte libération dans les eaux de lavage et un potentiel d'exposition pour le grand public, ce qui a conduit l'Anses à publier des recommandations pour l'usage de ces nanoparticules.

“ *Comment les cellules du système immunitaire réagissent-elles, mises en présence de nanoparticules ?* ”

Les nanoparticules (taille 100 nm) choisies sont issues du commerce, afin que l'étude corresponde à des situations d'exposition réelle. Elles sont recouvertes d'une couche de polymère. Des témoins ont également été utilisés : des particules d'oxyde de

zinc non recouvertes et des solutions de sels de zinc ou d'argent pour comparer l'effet de l'espèce chimique lorsque celle-ci n'est pas sous forme particulaire. Les nanoparticules sont observées dans le milieu de l'expérience, pour vérifier qu'elles restent bien sous forme nanométrique. On observe que les nanoparticules d'argent restent isolées, celles de zinc formant de petits agrégats de 250 nanomètres.

Les cultures cellulaires (macrophage) sont mises en contact avec des nanoparticules à des concentrations de l'ordre de quelques microgrammes par millilitre et leur effet est observé. Des premiers résultats ont été obtenus.

Premiers résultats

Pour obtenir des valeurs de référence, les concentrations entraînant la mort d'une partie significative des cellules ont été recherchées. Par exemple, en 24h, l'oxyde de zinc est létal pour une forte proportion des macrophages (près de la moitié) à une dose de 10 microgrammes par millilitre. Sur ces mêmes cellules, les nanoparticules d'argent sont toxiques à des concentrations du même ordre. On observe également que l'argent, lorsqu'il n'est pas sous la forme de nanoparticules, est beaucoup plus toxique, alors que les toxicités du zinc ionique et nanoparticulaire sont très proches. Ces résultats sont modérément concordants avec ceux d'autres études qu'on trouve dans la littérature, ce qui atteste des difficultés mentionnées plus haut.

Dans le cas de contamination avec des nanoparticules d'oxyde de zinc et d'argent, on a imagé directement les cellules par microscopie électronique. On observe que les cellules ont absorbé une partie des nanoparticules, souvent une par une et les « digèrent ».

Les macrophages défendent l'organisme en phagocytant les intrus. L'équipe a cherché à voir si les nanoparticules n'affectaient pas ce mécanisme. Cette mesure est effectuée en observant comment les macrophages exposés aux nanoparticules pouvaient continuer à ingérer des petites billes de latex fluorescentes. On observe ainsi que l'oxyde de zinc a

⁵⁹ http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/Rapport_public_format_final_20131125.pdf

un effet très faible. Les nanoparticules d'argent à une dose de 5 microgrammes par millilitre durant un jour inhibent cette capacité d'un facteur deux. Il y a donc un effet très visible. Toutefois, le macrophage récupère ses capacités en trois jours. De même, des expositions plus faibles sur des temps plus longs (1,25 µg/ml durant 4 jours) ont peu d'effet sur le fonctionnement du macrophage.

On a également étudié la réaction immunitaire en mettant les macrophages en les mettant en présence de Lipopolysaccharide⁶⁰ (LPS) qui simule la présence de bactéries. Les macrophages réagissent en exprimant différents gènes et aussi en émettant de l'oxyde d'azote. On observe un clair effet inhibiteur du nano-argent. Toutefois, là encore, le macrophage récupère en quelques jours et est moins sensible à des doses étalées dans le temps, plus proches des caractéristiques d'une exposition professionnelle.

Les partenaires :

Thierry Rabilloud

CEA, Grenoble

Marc Pallardy

Inserm UMR 996, Université Paris-Sud 11, Châtenay-Malabry

Marie Carrière

CEA Grenoble DSM/INAC/SCIB/LAN, Grenoble

Durée : 36 mois

Financement : 180 K€

Contact : thierry.rabilloud@cea.fr

Le système immunitaire

Les réponses immunitaires peuvent être schématisées en deux catégories distinctes :

- La réponse innée, qui implique notamment des cellules qui phagocytent c'est-à-dire absorbent et digèrent des agents étrangers. Parmi elles, les macrophages. Une bonne partie des macrophages se situent à des points stratégiques, comme les macrophages alvéolaires qui « surveillent » les alvéoles pulmonaires.
- La réponse adaptative, qui est activée quand l'organisme « reconnaît » un intrus. Un acteur de la phase initiale de cette réponse est la cellule dendritique. Cette cellule capte des antigènes (des fragments du corps, étrangers susceptibles de déclencher le système immunitaire) puis migre et présente ces antigènes à d'autres cellules – ce qui déclenche une réaction spécifique à ce type d'antigène.

⁶⁰ Composant qu'on trouve à la surface de certaines bactéries.