

Impacts d'une exposition aiguë par voie orale, ou chronique par voie respiratoire, à des nanoparticules de dioxyde de titane et potentiels effets physiopathologiques chez le rongeur

Jérôme Gay-Quéheillard

▶ **To cite this version:**

Jérôme Gay-Quéheillard. Impacts d'une exposition aiguë par voie orale, ou chronique par voie respiratoire, à des nanoparticules de dioxyde de titane et potentiels effets physiopathologiques chez le rongeur. Bulletin de veille scientifique , 2018, 33, pp.15-18. anses-01816875

HAL Id: anses-01816875

https://anses.hal.science/anses-01816875

Submitted on 15 Jun 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.

Impacts d'une exposition aiguë par voie orale, ou chronique par voie respiratoire, à des nanoparticules de dioxyde de titane et potentiels effets physiopathologiques chez le rongeur

Jérôme GAY-QUEHEILLARD I jerome.gay@u-picardie.fr

Université de Picardie Jules Verne - Laboratoire PériTox UMR-I-01 Ineris - Amiens

Mots clés : **Carcinogénèse, inflammation, intestin, nanomatériaux, poumon**

Les nanomatériaux correspondent à des particules dont la taille ou la structure comporte au moins une dimension comprise entre 1 et 100 nanomètres environ, ce qui leur confère des propriétés physiques, chimiques ou biologiques particulières. Désormais les nanomatériaux font partie de notre vie courante puisqu'ils sont retrouvés dans la composition de très nombreux produits comme les aliments, les cosmétiques, les peintures, textiles, ou ont un intérêt pour certaines applications médicales. Les connaissances actuelles montrent que l'exposition à ces matériaux induit un risque potentiel pour la santé humaine et pour l'environnement et la diversité des nano-objets générés et des voies d'exposition rend complexe l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux et les incertitudes demeurent importantes. L'ensemble des données scientifiques disponibles dans la littérature présente des résultats *in vitro* et *in vivo* sur modèles animaux, soulignant en particulier la capacité de ces nanomatériaux à traverser les membranes biologiques et la toxicité de certains d'entre eux (1-3). Un des facteurs limitants dans la compréhension de l'impact réel de ces molécules provient également de l'absence de données chez l'Homme et de l'absence d'études épidémiologiques. Dans la première étude, axée sur les impacts digestifs encore peu étudiés, les auteurs ont évalué les effets modulateurs de faibles doses de nanoparticules de dioxyde de titane (TiO_2) sur les cellules intestinales *in vivo* et *in vitro,* un scénario proche de l'exposition quotidienne chez l'Homme. Les résultats *in vivo* ont révélé une augmentation de la hauteur villositaire chez les rats mâles uniquement, accompagnée de dépôts tissulaires et d'une augmentation du taux de testostérone. Les résultats obtenus *in vitro* sur cellules HT-29 ont permis d'identifier une pénétration des nanoparticules dans les cellules, une absence de stress oxydant ou d'altération cellulaire. Par contre, en association avec la testostérone ou de l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1)*, les nanoparticules induisent une augmentation de la prolifération cellulaire, un paramètre important à prendre en compte. Dans la seconde étude, axée sur les impacts pulmonaires, les auteurs ont évalué les effets d'une exposition chronique aux nanoparticules de TiO_2 par inhalation chez des souris mâles. L'inhalation chronique de nanoparticules chez les rongeurs permet d'appréhender les potentiels effets carcinogènes de molécules mais les résultats peuvent apparaître contradictoires. Les auteurs ont souhaité identifier l'effet tumorigène des nanoparticules de TiO_2 administrées pendant 9 mois consécutifs et un état inflammatoire accompagné d'une tumorigénèse pulmonaire a été observé ainsi que la présence de marqueurs biologiques de lésions cellulaires et de tumeurs.

Exposition orale de courte durée à de faibles doses de nanoparticules de dioxyde de titane et potentiels effets modulateurs sur des cellules intestinales

Ammendolia m-g. et al. (2017). Short term oral exposure to low doses of nano-sized TiO_2 and potential modulatory effects on intestinal cells. Food Chem Toxicol, vol.102: p.63-75.

Résumé

Le maintien de l'homéostasie* intestinale est un prérequis pour absorber de manière optimale les différents nutriments issus de la digestion des aliments et prévenir le passage de contaminants environnementaux indésirables. Le passage de molécules de la taille de nanoparticules est un processus normal au niveau digestif mais les connaissances restent très limitées quant à l'impact sanitaire de nanoparticules produites de façon industrielle et présentes dans l'alimentation (6). Cette étude a permis de mettre en évidence de potentiels effets modulateurs de faibles doses de nanoparticules de dioxyde de titane (anatase, taille < 25 nm, superficie 45-55 m^2/g) sur des cellules intestinales *in vivo* (rats mâles et femelles adultes traités pendant cinq jours consécutifs avec une solution de nanoparticules de TiO_2 à 2 ou 1 mg/kg/pc/jour) et *in vitro* (cellules d'adénocarcinome* colorectal humain HT-29 traitées avec des doses équivalentes à 1.8 ; 4.5, 9 et 36 µg/ml pendant 6, 24 et 48 h). Les cellules HT-29 ont été choisies pour mimer la réplication active des cellules situées

sur l'axe cryptes/villosités. Ces cellules ne présentent pas de signe de cytotoxicité apparente mais un stress oxydant de courte durée suggérant une capacité d'adaptation des cellules intestinales envers les potentiels effets des nanoparticules, à la différence d'autres types cellulaires comme les kératinocytes, subissant stress oxydant et apoptose (8). L'analyse histopathologique tissulaire au niveau de l'intestin a révélé une augmentation de la longueur des villosités intestinales et ce uniquement chez les rats mâles, ainsi que des dépôts de particules de TiO_2. Ces altérations s'accompagnent d'une augmentation de testostérone. Compte tenu de l'effet sexe-spécifique observé *in vivo*, des cellules HT-29 ont été mises au contact de nanoparticules de TiO_2 et stimulées ou non avec de la testostérone et de l'IGF-1. L'évaluation de la cytotoxicité et du stress oxydant n'a permis d'identifier d'altération cellulaire ni de stress oxydant à faible dose même si les nanoparticules ont été retrouvées dans les cellules. La co-exposition nanoparticules et testostérone ou IGF-1 a permis d'augmenter la prolifération des cellules. Ainsi, l'étude conclut à la nécessité de porter une attention particulière à l'activité de modulation de la prolifération cellulaire de ces nanomatériaux.

Commentaire

Les effets potentiels des nanoparticules sur la santé apparaissent très dépendants de la voie d'administration, de la concentration et de la taille de ces nanomatériaux. Le système digestif est une surface d'échanges considérable, indispensable à l'absorption de nutriments vitaux pour l'organisme, mais il peut être également très vulnérable à des molécules présentes dans l'environnement ou l'alimentation. Outre des effets sur l'organe lui-même, la barrière intestinale est perméable à un grand nombre de molécules. Dans une étude récente, Tassinari *et al* (7) ont montré un dépôt de particules au sein des organes internes comme la rate et les ovaires, tout comme des effets sur la production d'hormones, suite à une exposition à des nanoparticules de TiO_2 à des doses représentatives de l'exposition quotidienne chez l'Homme. Cette donnée est particulièrement importante pour mettre en évidence de potentiels effets chez l'Homme. Dans le cadre de cette étude, l'originalité réside dans la démarche d'étudier l'impact des nanoparticules de TiO_2 par une double approche, chez l'animal d'une part, et sur des cellules intestinales humaines d'autre part. L'augmentation de l'épaisseur et de la hauteur des villosités intestinales ainsi que du nombre de cellules à mucus chez le rat mâle peut être attribuée notamment à un effet hormonal, susceptible d'impacter également d'autres systèmes physiologiques. Les cellules HT-29 constituent un modèle cellulaire intéressant. Néanmoins, il aurait été approprié d'utiliser des cellules HT-29 MTX sécrétrices de mucus plutôt que des HT-29 classiques pour étudier l'impact des nanoparticules sur l'épithélium intestinal, de par l'interaction probable des nanoparticules avec les mucines de la couche de mucus. Les résultats sur les cellules HT-29 confirment un effet combiné nanoparticules de TiO_2/hormones sur la prolifération cellulaire. L'hyperprolifération et l'hyperplasie cellulaire observées pourraient être des facteurs prédictifs de carcinogénèse intestinale. Cet article fournit des données intéressantes et nouvelles sur l'impact des nanoparticules de TiO_2 au niveau intestinal mais un temps de contact plus long entre nanoparticules et épithélium apporterait des informations pertinentes et plus fiables quant à l'induction de stress oxydant et de carcinogénèse.

Une exposition chronique à des nanoparticules de dioxyde de titane par voie respiratoire induit une tumorigénèse pulmonaire chez la souris mâle.

Hong F. et al. (2017). Chronic nasal exposure to nanoparticulate TiO_2 causes pulmonary tumorigenesis in male mice. Environ Toxicol. Vol.32(5): p.1651-57

Résumé

Les essais d'inhalation chronique chez le rongeur servent à rechercher l'existence de processus de carcinogénèse* pulmonaire induits par des molécules et de permettre la caractérisation des risques. Différentes études (4,5) ont confirmé que l'exposition à des nanoparticules de dioxyde de titane (TiO_2) peut induire une inflammation* pulmonaire chronique chez le rat et la souris. Cependant, très peu d'études se sont intéressées à la tumorigénèse* pulmonaire. Cette étude vise à identifier si une exposition à des nanoparticules de TiO_2 (anatase, taille de 208 à 330 nm, principalement 294 nm) par inhalation est susceptible d'induire une tumorigénèse pulmonaire. Les auteurs ont traité des souris mâles à des doses de 1,25, 2,5 et 5 mg/kg de poids corporel (équivalents à 27,5, 55 et 110 µg/souris de TiO_2) tous les jours pendant neuf mois consécutifs. Des paramètres de pathologie pulmonaire, biochimiques dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LLBA) et des marqueurs tumoraux sériques ont été identifiés. Les auteurs ont mis en évidence un infiltrat inflammatoire, une tumorigénèse pulmonaire et une augmentation significative des taux de lactate déshydrogénase, de phosphatase alcaline et de protéines totales dans le LLBA (marqueurs d'altérations cellulaires). Une augmentation des marqueurs tumoraux sériques est également mesurée (cytokeratin-19, neuron-specific enolase (NSE), squamous cell carcinoma antigen, cancer antigen-125 (CA-125)). Les résultats de cette étude suggèrent que l'inhalation de nanoparticules de TiO_2 pourrait être un facteur de risque dans le développement de tumeurs pulmonaires chez l'Homme.

Commentaire.

Les nanoparticules sont présentes de façon ubiquitaire dans l'environnement et représentent un facteur de risque présumé pour la santé des populations. Au même titre que l'impact des nanoparticules par voie digestive, les impacts physiologiques de nanomatériaux pénétrant dans le corps par voie respiratoire sont mal caractérisés. Cette étude chez la souris est la première soulignant un effet tumorigène des nanoparticules de TiO_2 administrées par inhalation. Différentes études avaient déjà identifié le caractère pro-oxydant et pro-inflammatoire de ces molécules mais pas d'effet tumorigène (9-11). La durée du protocole d'administration (neuf mois consécutifs) chez la souris peut aussi expliquer l'expression de marqueurs tumoraux. Les

auteurs ont notamment identifié une réduction du poids corporel, la présence d'un infiltrat inflammatoire (macrophages, lymphocytes, neutrophiles, éosinophiles), un dysfonctionnement pulmonaire caractérisé par des paramètres biochimiques (lactate déshydrogénase, phosphatase alcaline et protéines totales) au sein du LLBA, ainsi que la présence sérique de divers marqueurs tumoraux d'intérêt (CYFRA 21-1, NSE, CA-125…). Un des aspects particulièrement intéressant de cette étude réside dans le fait que tous les paramètres étudiés ont indiqué des altérations dont le degré est dépendant de la dose de nanoparticules inhalée. Des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux caractériser l'impact des nanoparticules de TiO_2 par voie respiratoire et fournir davantage d'arguments scientifiques sur leur potentiel tumorigène. Néanmoins cette étude apporte des données solides sur la capacité des nanoparticules de TiO_2 à induire un processus de tumorigénèse chez le rongeur et permet de renforcer l'intérêt d'étudier l'impact de ces molécules administrées à faibles doses et à long terme sur le système pulmonaire.

Conclusion générale

Les nanoparticules, produites intentionnellement ou non, sont présentes partout dans notre environnement, dans l'air inhalé comme dans notre alimentation. Bien que les perspectives technologiques utilisant des nanomatériaux apparaissent d'un intérêt immense, en particulier dans le domaine de la santé, leurs impacts sanitaires sont encore méconnus. Les effets identifiés sont très dépendants du type de nanoparticules, de leur taille, de leur surface et de leur forme, de leur dose d'administration, et probablement de paramètres physiologiques (hormonaux notamment) propres à chaque individu. Les deux voies majeures de pénétration des nanoparticules dans l'organisme sont la voie pulmonaire (inhalation) et la voie digestive (orale). Les deux articles choisis permettent d'appréhender les impacts sanitaires des nanoparticules de dioxyde de titane (TiO2) administrées par les voies sus-citées et à différentes doses dans des modèles animaux (rat et souris) et in vitro (cellules). La première étude chez le rat mâle met en évidence principalement un effet du TiO2 sur la prolifération cellulaire au niveau digestif, également observé sur les cultures de cellules. Un article récent (12) révèle qu'une administration quotidienne de E171*, un colorant alimentaire omniprésent et constitué pour une part de nanoparticules de TiO2, pendant 100 jours chez le rat, favorise des altérations dans les réponses immunitaires, une microinflammation colique et induit la survenue de lésions prénéoplasiques et la croissance de cryptes intestinales aberrantes dans un modèle de carcinogénèse induite chimiquement.

Dans le second article, les auteurs ont caractérisé la capacité des nanoparticules de TiO2 inhalées à induire une inflammation pulmonaire et l'apparition de marqueurs tumoraux pulmonaires.

Ces données expérimentales soulignent la nécessité d'études complémentaires permettant de caractériser davantage les impacts sanitaires des nanoparticules de TiO2. De plus, ces résultats laissent supposer qu'une inhalation ou une ingestion quotidienne de nanoparticules de TiO2 pourraient être des facteurs participant à l'induction de tumeurs ou aggravant des lésions cancéreuses chez l'Homme. Il convient cependant de confirmer ces résultats chez des modèles rongeurs avant d'extrapoler à l'Homme avec davantage de fiabilité.

General conclusion

Nanoscale particles, intentionally produced or not, are found everywhere in our environment, in the inhaled air as in foodstuff. Although technological prospects using nanomaterials are of great interest, particularly in the field of health, their health impacts are still highly unknown, especially since the identified effects are highly dependent on the type of particles, their size, their surface and shape, their dose of administration, and probably of physiological parameters (hormonal status for example), specific to each individual. The two main routes for nanoparticles entry in the body are the pulmonary route (inhalation) and the digestive route (oral). The two selected articles are of interest to explore the health impacts of titanium dioxide (TiO2) nanoparticles administrated through both routes and different doses in animal models (rats and mice) but also in vitro by using cell cultures. The first study in male rats identified mainly an effect of TiO2 particles on cell proliferation at digestive level, also observed on cell cultures. A recent article (12) with promising results revealed that a daily administration of E171, a ubiquitous food dye consisting of TiO2 nanoparticles for 100 consecutive days in rats promotes alterations of immune responses, a colon low grade inflammation and initiates preneoplastic lesions while also fostering the growth of aberrant crypt foci in a chemically induced carcinogenesis model. In the second article, the authors characterized the ability of inhaled TiO2 nanoparticles to induce a pulmonary inflammation and the appearance of pulmonary tumor markers. Such experimental data are highly significant and stress the need for further studies in order to better characterize health impacts of TiO2 nanoparticles (13). Moreover, those results suggest that an inhalation or a daily ingestion of nanoparticles could be inducing or aggravating factors of cancer lesions in Humans. However, these results should be confirmed in rodent models before extrapolating to humans with greater reliability.

Lexique

Adénocarcinome : Tumeur maligne (cancéreuse) qui se développe à partir de cellules glandulaires ou plus exactement des cellules de recouvrement des glandes
Carcinogène (ou agent carcinogène) : qui engendre le cancer
E171 : Additif alimentaire utilisé communément dans l'agroalimentaire pour blanchir et opacifier des dentifrices, confiseries ou plats préparés
Homéostasie : Processus physiologique, permettant de maintenir certaines constantes du milieu intérieur de l'organisme (ensemble des liquides de l'organisme), nécessaires à son bon fonctionnement (entre les limites des valeurs normales)
Inflammation : réaction de défense immunitaire du corps à une agression externe (infection, trauma, brûlure, allergie…etc)
Insulin-like Growth Factors (IGF) : Facteurs de croissance dont la structure et le mode d'action ressemblent à ceux de l'insuline.
Tumorigénèse : Processus qui englobe toutes les étapes conduisant à la formation des tumeurs

Publications de référence

1 Park EJ, Lee GH, Shim HW, Kim JH, Cho MH, Kim DW. Comparison of toxicity of different nanorod-type TiO2 polymorphs in vivo and in vitro. J Appl Toxicol. 2014 Apr; 34(4):357-66

2 Sycheva LP, Zhurkov VS, Lurchenko VV, Daugel-Dauge NO, Kovalenko MA, Krivtsova EK, Durnev AD. Investigation of genotoxic and cytotoxic effects of micro- and nanosized titanium dioxide in six organs of mice in vivo. Mutat Res. 2011 Nov 27;726(1):8-14.

3 Xie G, Wang C, Sun J, Zhong G. Tissue distribution and excretion of intravenously administered titanium dioxide nanoparticles. Toxicol Lett. 2011 Aug 10;205(1):55-61.

4 Afaq F, Abidi P, Matin R, Rahman Q. Cytotoxicity pro-oxidant effects and antioxidant depletion in rat lung alveolar macrophages exposed to ultrafine titanium dioxide. J Appl Toxicol. 1998;18:307–312.

5 Liu R, Yin LH, Pu YP, et al. Pulmonary toxicity induced by three forms of titanium dioxide nanoparticles via intra-tracheal instillation in rats. Prog Nat Sci. 2009;19:573–579.

6 Powell JJ, Faria N, Thomas-McKay E, Pele LC. Origin and fate of dietary nanoparticles and microparticles in the gastrointestinal tract. J Autoimmun. 2010 May; 34(3):J226-33.

7 Tassinari R, Cubadda F, Moracci G et al. Oral, short-term exposure to titanium dioxide nanoparticles in Sprague-Dawley rat: focus on reproductive and endocrine systems and spleen. Nanotoxicology. 2014 ;(8)654-62

8 Shukla RK, Kumar A, Pandey AK et al. Titanium dioxide nanoparticles induce oxidative stress-mediated apoptosis in human keratinocyte cells. J Biomed Nanotechnol. 2011 Feb;7(1):100-1.

9 Li B, Ze Y, Sun Q et al. Molecular mechanisms of nanosized titanium dioxide-induced pulmonary injury in mice. PLoS One. 2013;8(2):e55563.

10 Husain M, Saber AT, Guo C, Jacobsen NR, Jensen KA, Yauk CL, Williams A, Vogel U, Wallin H, Halappanavar S. Pulmonary instillation of low doses of titanium dioxide nanoparticles in mice leads to particle retention and gene expression changes in the absence of inflammation. Toxicol Appl Pharmacol. 2013 Jun 15;269(3):250-62.

11 Wallin H, Kyjovska ZO, Poulsen SS et al. Surface modification does not influence the genotoxic and inflammatory effects of TiO2 nanoparticles after pulmonary exposure by instillation in mice. Mutagenesis. 2017 Jan;32(1):47-57.

Revues de la littérature

12 Bettini S, Boutet-Robinet E, Cartier C et al. Food-grade TiO2 impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. *Scientific Reports* 2017; 7:40373; doi: 10.1038

13 Zhang X, Li W, Yang Z. Toxicology of nanosized titanium dioxide: an update. *Arch Toxicol.* 2015 Dec;89(12):2207-17.

Liens d'intérêts :

☒ Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.