

Effet des fibres d'amiante sur les macrophages

Valérie Lecureur

▶ **To cite this version:**

Valérie Lecureur. Effet des fibres d'amiante sur les macrophages : Effet des fibres d'amiante courtes et longues sur le phénotype et les capacités d'efferocytose des macrophages. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2019, Air et Santé, 14, pp.37-39. anses-02881253

HAL Id: anses-02881253

https://anses.hal.science/anses-02881253

Submitted on 25 Jun 2020

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.

Effet des fibres d'amiante sur les macrophages

Effet des fibres d'amiante courtes et longues sur le phénotype et les capacités d'efferocytose des macrophages

Valérie LECUREUR, Université de Rennes 1, Inserm U1085, Irset, Rennes

Les partenaires : **François Huaux**, Université Catholique de Louvain, LTAP, Bruxelles / **Christophe Paris**, Université de Rennes 1, Inserm U1085, Irset, CHU Rennes

Projet de recherche (depuis 2018) – Financement : 134.940 € – Contact : valerie.lecureur@univ-rennes1.fr

Mots-clés : fibre minérale, amiante, inhalation, exposition professionnelle, fibrose, cancer, mésothéliome, maladie chronique, appareil pulmonaire, système immunitaire, immunité, inflammation, homéostasie, toxicité, mécanisme action, phagocytose, macrophage, voie signalisation, cytométrie, antigène, auto-anticorps, ostéopontine, serpentine, amphibole, *in vitro*, souris, rat

Chaque année, l'amiante est responsable de 3 à 4.000 maladies reconnues comme étant liées au travail. Selon l'INRS, il s'agit de la deuxième cause de maladies professionnelles[92]. En effet, l'inhalation répétée de fibres d'amiante[93] peut contribuer au développement de fibroses[94] et de cancers mais aussi à la production d'auto-anticorps, c'est-à-dire d'anticorps dirigés contre une ou plusieurs protéines de l'individu lui-même.

Alors que les fibres courtes d'amiante[95] (FCA) sont présentes systématiquement, et dans des proportions importantes, lors des mesures métrologiques, leurs effets sur le système immunitaire sont encore peu connus : notamment, les effets sur le phénotype et les fonctions des macrophages (cellules majeures de l'immunité innée).

Le rôle des macrophages

Nous postulons que l'accumulation des cellules apoptotiques[96] dans les tissus endommagés par les fibres toxiques et la nécrose secondaire pro-inflammatoire (qui en découle) s'explique par le fait que le processus d'efferocytose des macrophages est affecté par les fibres elles-mêmes. En effet, des résultats préliminaires[97] montrent que l'exposition de macrophages humains à la silice cristalline diminue significativement leur capacité d'efferocytose, en altérant notamment la voie de signalisation RhoA-ROCK.

L'efferocytose

L'efferocytose est un processus qui désigne la reconnaissance, la phagocytose[98] et l'élimination des cellules apoptotiques notamment par les macrophages. C'est un mécanisme physiologique crucial qui permet l'élimination des cellules endommagées, la résolution de l'inflammation et la restauration de l'homéostasie. Les perturbations de son fonctionnement sont actuellement associées à des pathologies pulmonaires inflammatoires chroniques et à l'initiation de l'auto-immunité systémique. En effet, une réduction de l'élimination des cellules apoptotiques aboutit à leur nécrose secondaire, à de l'inflammation et à la libération d'auto-antigènes pouvant activer des réponses auto-immunitaires non contrôlées.

Ainsi, nous émettons l'hypothèse que les fibres d'amiante, et en particulier les FCA, pourraient également altérer les capacités d'efferocytose des macrophages et participer au

[92] Site internet : http://www.inrs.fr/risques/amiante/ce-qu-il-faut-retenir.html
[93] De 400 à 500 fois moins épaisses qu'un cheveu.
[94] Augmentation anormale de tissus fibreux dans un organe, ex. fibrose pulmonaire.
[95] Qui proviendraient de la dégradation de fibres longues d'amiante (FLA).
[96] L'apoptose désigne la mort programmée des cellules (selon un programme génétique établi).
[97] Obtenus par notre équipe.
[98] Élément essentiel de l'immunité, la phagocytose désigne un processus cellulaire par lequel certaines cellules (les phagocytes) peuvent digérer des particules étrangères et des micro-organismes (bactéries, débris cellulaires, poussières…).

développement de l'inflammation chronique car :

- Il existe des similitudes entre les effets de la silice cristalline et des fibres d'amiante (activation de l'inflammasome NALP3, fibrose et cancer pulmonaire) ;
- Des médiateurs inflammatoires connus pour réprimer la capacité d'efferocytose des macrophages comme l'alarmine HMGB1 et l'ostéopontine représentent des biomarqueurs de diagnostic de la fibrose et du mésothéliome induit par l'amiante ;
- Des auto-anticorps anti-nucléaires résultant du processus de nécrose secondaire sont retrouvés chez des personnes exposées à l'amiante.

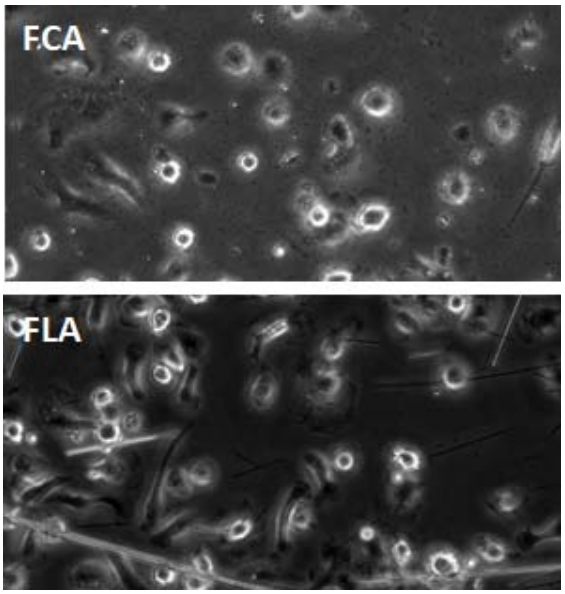


Illustration 16 : Culture primaire de macrophages humains exposés à 25 µg/cm2 de fibres courtes (1-10 µm) ou longues d'amosite (2-100 µm) – Crédits : Valérie Lecureur

Le projet de recherche : MacFibOsis

L'objectif du projet est d'étudier les effets des FCA sur le phénotype et les fonctions des macrophages. Nous proposons de manière originale de :

1. Déterminer et de comparer les effets de FCA et FLA sur le phénotype de macrophages humains ;
2. Étudier la capacité d'efferocytose de macrophages obtenus à partir de sang d'individus sains ou ayant été exposés professionnellement à des fibres d'amiante ;
3. Déterminer les mécanismes cellulaires et moléculaires, responsables de la perturbation de l'efferocytose par les macrophages différenciés *in vitro* et *in vivo* à partir de modèles expérimentaux chez les rongeurs exposés aux fibres d'amiante.

La dérégulation de l'efferocytose (essentielle à l'homéostasie tissulaire) par les FCA pourrait expliquer non seulement les effets auto-immuns et pro-fibrosants des fibres d'amiante mais aussi, de manière plus générale, des polluants particulaires.

Méthodologie

À partir de fibres courtes et longues d'amiante (chrysotile[99] et amosite[100]), dont les caractéristiques physico-chimiques sont connues, nous procéderons à des expérimentations *in vitro* et *in vivo* :

- Évaluation *in vitro* de la capacité d'efferocytose des macrophages dérivés de monocytes de donneurs sains et de patients[101] ayant été exposés professionnellement aux fibres d'amiante ;
- Expérimentations *in vivo* : nous déterminerons la capacité d'efferocytose de macrophages provenant des poumons et de la cavité péritonéale de rongeurs traités aux fibres d'amiante

[99] Serpentine.
[100] Amphibole
[101] Une trentaine de patients : des mesures de paramètres biologiques seront réalisées dans le cadre de leur suivi médical. Des dosages sériques de marqueurs de l'inflammation, des alarmines et de l'ostéopontine seront réalisés par ELISA. La présence de marqueurs de l'auto-immunité sera également recherchée.

Enfin, si les fibres d'amiante diminuent l'efferocytose, nous étudierons les mécanismes d'action impliqués, notamment en explorant la voie de signalisation RhoA-ROCK à l'aide d'inhibiteurs pharmacologiques à la fois *in vitro* et *in vivo*[102].

Résultats préliminaires

Les travaux réalisés jusqu'à maintenant ont permis de montrer :

- Que les effets cytotoxiques des FCA d'amosite apparaissent à des concentrations plus faibles que celles des FLA d'amosite sur des macrophages humains ;
- Que les FCA et FLA d'amosite augmentent l'expression et/ou la sécrétion de marqueurs pro-inflammatoires dont le facteur de nécrose tumorale TNFa, l'interleukine IL-6 et l'interleukine IL-8 ;
- Des différences d'effet des FCA et FLA d'amosite sur l'expression de marqueurs membranaires macrophagiques ;
- Une diminution des capacités d'efferocytose des macrophages exposés aux FCA d'amosite.

[102] En utilisant éventuellement des souris déficientes pour l'ostéopontine ou des anticorps bloquants HMGB1.