

Nanoparticules métalliques et perturbateurs endocriniens

Aurélien Deniaud

▶ **To cite this version:**

Aurélien Deniaud. Nanoparticules métalliques et perturbateurs endocriniens : Impact sur les fonctions endocrines de nanoparticules métalliques seules et en mélange avec des composés organiques perturbateurs endocriniens pour l'analyse de l'effet cocktail. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2021, Microplastiques et nanomatériaux, 17, pp.11-13. anses-03348777

HAL Id: anses-03348777

https://anses.hal.science/anses-03348777

Submitted on 20 Sep 2021

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 métalliques et perturbateurs endocriniens

Impact sur les fonctions endocrines de nanoparticules métalliques seules et en mélange avec des composés organiques perturbateurs endocriniens pour l'analyse de l'effet cocktail

Aurélien DENIAUD, Laboratoire de Chimie et Biologie des Métaux, UMR UGA/CEA/CNRS 5249, Grenoble

Équipe partenaire : **David Du Pasquier**, Laboratoire Watchfrog, Evry

Étude de faisabilité (depuis le 13 nov. 2019) – Financement : 49.820 € – Contact : aurelien.deniaud@cea.fr

Mots-clés : exposition multiple, nanoparticule, argent, dioxyde de titane, polluant organique persistant, perturbateur endocrinien, composé organique, mélange, toxicité, écotoxicité, foie, cellule, hépatocyte, système endocrine

Comme les perturbateurs endocriniens, les nanoparticules suscitent d'importantes préoccupations sociétales, car on les retrouve de plus en plus dans les produits de consommation courante (ex. aliments, emballages, crèmes solaires, textiles) en raison de leurs propriétés physico-chimiques inédites. Cette utilisation généralisée soulève aussi des inquiétudes auprès de la communauté scientifique, notamment celles des risques potentiels pour l'environnement et la santé.

Aujourd'hui, le défi des toxicologues est de modéliser l'exposome[30] afin d'étudier au mieux ses conséquences sur la santé.

Les nanoparticules métalliques

Deux types de nanoparticules (NP) métalliques sont décrits dans la littérature :

1. Les NP persistantes, comme celles de dioxyde de titane[31] (TiO_2) qui peuvent s'accumuler dans certains organes humains et provoquer des inflammations, voire des maladies chroniques.

2. Les NP labiles, comme celles d'argent[32] (Ag) qui subissent des processus variables (non contrôlés) de transformation et de libération des produits. En raison de leur réactivité, elles sont disséminées dans l'environnement sous différentes formes et leurs effets potentiels à des conditions réelles d'exposition restent méconnus, notamment sur la santé humaine.

Quoi qu'il en soit, ces deux types de NP sont toxiques pour les mammifères. Les différentes formes d'argent[33] et de dioxyde de titane peuvent franchir les barrières biologiques et s'accumuler principalement dans le foie. Ainsi, nous avons déjà démontré qu'à la suite d'une endocytose[34], les NP d'argent libèrent des ions Ag(I) biodisponibles et toxiques qui se répartissent dans l'ensemble des hépatocytes[35] tandis que des mécanismes similaires ont été observés dans d'autres types de cellules.

La perturbation endocrinienne

D'autres études suggèrent que les NP pourraient perturber la fonction endocrine ; cela pourrait provenir notamment du relargage d'ions métalliques ou d'un effet cargo des NPs qui pourraient favoriser l'entrée de certains perturbateurs endocriniens dans les cellules. Le développement des techniques d'imagerie, comme la microscopie de fluorescence de rayons X (XRF), nous a permis de visualiser

[30] La totalité des expositions à des facteurs environnementaux que subit un être humain tout au long de sa vie.

[31] Les nanoparticules de TiO_2 sont utilisées dans les crèmes solaires, les peintures ou comme additifs alimentaires (plus de 50.000 tonnes produites par an dans le monde).

[32] Les nanoparticules d'Ag sont très prisées pour leurs propriétés biocides (bactéricides et virucides) : utilisées dans les dispositifs médicaux et les produits de consommation (ex. emballages alimentaires, textiles).

[33] Capacité à libérer des ions Ag(I).

[34] Mécanisme de transport des molécules vers l'intérieur des cellules.

[35] Cellules hépatiques.

les NP d'argent et leurs dérivés à une échelle subcellulaire[36]. Nous avons alors constaté que :

- Les ions Ag(I) possèdent aussi une grande affinité pour les molécules thiolées[37], présentes dans les résidus cystéines[38] des peptides et des protéines, souvent impliquées dans la chélation de métaux lourds physiologiques (cuivre, zinc) ou de métaux toxiques (ex. cadmium, argent) ;
- Les ions Ag(I) se retrouvent dans tous les compartiments cellulaires, y compris les noyaux où ils s'accumulent et perturbent l'activité de deux récepteurs nucléaires : FXR et LXR. Or, ces facteurs de transcription sont aussi connus pour être affectés par des polluants organiques perturbateurs endocriniens.

Dans les cas de co-exposition, la majorité des études récentes suggère que les NP peuvent transporter les perturbateurs endocriniens dans l'organisme et potentialiser leurs effets… ou parfois les inhiber. Par conséquent, des études complémentaires sont nécessaires pour approfondir ces interactions. Elles le sont d'autant plus que les NP peuvent revêtir différentes formes, susceptibles d'influencer leur biodisponibilité[39].

Le projet de recherche : NanOCo

Notre projet NanOCo étudie l'effet des NP métalliques seules ou en mélange avec des perturbateurs endocriniens sur la fonction endocrine. Il se focalisera sur deux types de nanoparticules : labiles (Ag) et persistants (TiO_2).

Méthodologie

Notre projet comporte différentes étapes :

- Caractérisation *in vitro* de la dispersion des deux types de NP seuls ou en mélange avec des perturbateurs endocriniens (PE) dans différents milieux biologiques.
- Impact des nanoparticules Ag et TiO_2 seuls ou en mélange avec des PE sur la thyroïde, les fonctions des oestrogènes et des androgènes sur des larves de Médaka (poissons de rizières d'Asie) et d'amphibiens (Xénope).
- Mise en place de tests basés sur des gènes rapporteurs pour visualiser les effets des NP et/ou PE sur des lignées cellulaires d'hépatocytes.
- Évaluation sur le modèle hépatocyte des effets des NP et/ou PE sur différentes voies endocrines.

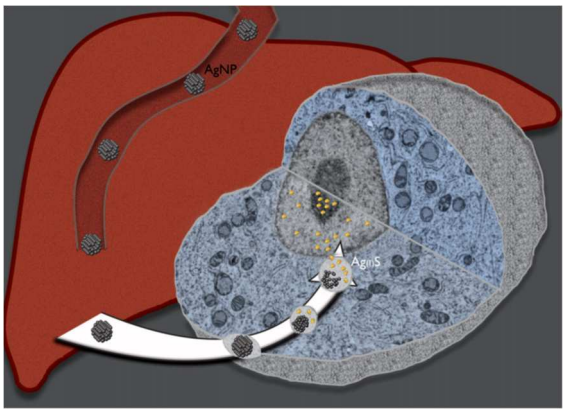


Illustration 5 : L'accumulation des nanoparticules d'argent dans le foie et leur transformation dans les hépatocytes conduisant à la libération d'ions Ag(I) qui interfèrent avec des fonctions endocrines à l'intérieur du noyau

Résultats préliminaires

L'utilisation de modèles standardisés pour l'étude de PE chez le Médaka et le Xénope a permis d'obtenir des résultats préliminaires intéressants d'autant plus que les effets sont différents pour les différentes voies testées. D'un côté, que ce soit pour les nanoparticules d'argent ou de titane, l'activation de la voie androgène est potentialisée probablement en favorisant l'entrée de molécules activatrices.

[36] Par marquage des différentes organelles (élément différencié de la cellule vivante, ex. mitochondrie, appareil de Golgi, lysosome).
[37] Molécules contenant des thiols (composé organosoufré).
[38] Acide aminé.
[39] Proportion d'une substance qui atteint la circulation sanguine : doit être prise en considération lors du calcul des doses.

D'un autre côté, les expériences sur la voie oestrogénique montrent que seules les nanoparticules d'argent ont une action synergique avec un inhibiteur de cette voie. Cet effet est donc spécifique de ces nanoparticules. Il pourrait être dû à une action directe des ions Ag(I) sur cette voie comme nous l'avions observé précédemment sur LXR et FXR dans les hépatocytes[40]. Ces résultats préliminaires mettent en évidence l'intérêt de cette étude de faisabilité mais nécessiteront bien évidemment des études complémentaires approfondies.

[40] Tardillo Suárez V *et al.,* Environmental Science: Nano. 2020