

Les effets des nanoparticules de silice amorphe sur le système immunitaire

Thierry Rabilloud

► **To cite this version:**

Thierry Rabilloud. Les effets des nanoparticules de silice amorphe sur le système immunitaire. Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail, ANSES, 2021, Microplastiques et nanomatériaux, pp.17-19. anses-03349013

HAL Id: anses-03349013

<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-03349013>

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.

Les effets des nanoparticules de silice amorphe sur le système immunitaire

Effet des nanoparticules de silice amorphe sur le système immunitaire inné

Thierry RABILLOUD, DR CNRS, LCBM, UMR 5249 CNRS-UGA-CEA, Grenoble

Équipes partenaires : **Saadia Kerdine-Römer**, Université Paris Sud 11, Inserm UMR 996, Châtenay-Malabry – **Marie Carrière**, CEA, DSM/INAC/SCIB/LAN, Grenoble

Projet de recherche (de 2015 à 2019) – Financement : 199.268€ – Contact : thierry.rabilloud@cea.fr

Mots-clés : silice, nanoparticule, synergie, monomère, matière plastique, solvant, adsorbant, immunotoxicité, génotoxicité, écotoxicologie, toxicologie, système immunitaire, activation, cellule, cellule dendritique, macrophage, *in vitro*

La silice nanoparticulaire amorphe synthétique est l'un des nanomatériaux les plus produits, avec le noir de carbone. Cette forte production traduit une grande variété d'usages, purement industriels mais aussi cosmétiques, alimentaires ou pharmaceutiques. Cette diversité d'usages ainsi qu'une forte production représentent un fort potentiel d'exposition à la fois dans les milieux professionnels et dans la population générale, la toxicologie de la silice nanoparticulaire amorphe est particulièrement importante à étudier.

Les cellules cibles

La silice nanoparticulaire amorphe présente un profil toxicologique particulier en termes de cellules cibles. Parmi celles-ci, les cellules phagocytaires⁵⁴ spécialisées du système

⁵⁴ On les appelle parfois les « cellules mangeuses » ou les « éboueurs » de l'organisme : du grec phagos- qui signifie « glouton » et -cyte qui signifie « cellule, cavité ». Ces cellules possèdent la propriété de détruire les microbes ou d'éliminer les micro- et nanoparticules

immunitaire inné représentent des types cellulaires particulièrement importants à étudier. En raison de leur capacité phagocytaire, ces cellules vont accumuler la silice qui peut ensuite perturber leur fonctionnement. Ceci peut se traduire, par exemple, par une activation incontrôlée du système immunitaire (sous la forme d'une réaction inflammatoire exacerbée et/ou persistante) ou par une diminution des capacités de réponse du système immunitaire, responsable alors d'une plus grande sensibilité aux maladies.

En outre, la diversité des usages fait que la silice nanoparticulaire amorphe va se rencontrer dans des environnements chimiques variés et souvent complexes.

Les effets « cocktail »

La silice nanoparticulaire amorphe est utilisée, par exemple comme agent de charge⁵⁵ dans certains élastomères et plastiques. De ce fait, les travailleurs de ce secteur sont exposés à un « cocktail » de substances comprenant entre autres la silice, les monomères⁵⁶ desdits plastiques et les solvants de ces monomères. Les effets « cocktail » sont donc particulièrement importants à étudier dans le cas de la silice amorphe et ce d'autant plus que la silice est un excellent adsorbant⁵⁷ de substances hydrophiles ; elle est donc à même de jouer le rôle de « cheval de Troie » et de faire pénétrer dans les cellules, des toxiques autrement peu perméables.

Or, il est difficile d'étudier ces aspects (effets « cocktail ») ou encore la susceptibilité accrue à des maladies) par l'expérimentation animale,

étrangères qui pénètrent dans les organismes en les digérant.

⁵⁵ Agent de renforcement (additif) incorporé dans la matière plastique.

⁵⁶ Unité de base des polymères : du grec *mono-* qui signifie « un ou un seul » et *-meros* qui signifie « partie ».

⁵⁷ Phénomène de surface par lequel des molécules se fixent sur une surface solide (adsorbant) depuis une phase gazeuse, liquide ou une solution solide.

que ce soit pour des raisons pratiques, économiques et éthiques. De telles dimensions physiologiques nécessitent donc d'être prises en compte dans le cadre d'une évaluation du risque sanitaire (au sens large), que ce soit dans la population générale ou dans des groupes professionnels.

Le projet de recherche : Silimmun

Le but du projet Silimmun était de faire progresser les connaissances sur la toxicologie de la silice nanoparticulaire amorphe, en exploitant au mieux les potentialités des modèles *in vitro*, c'est-à-dire sans recourir à l'expérimentation animale. Deux types cellulaires appartenant au système immunitaire ont été utilisés : les cellules dendritiques et les macrophages.

- Les cellules dendritiques contrôlent le déclenchement de la réponse immunitaire adaptative, en activant les lymphocytes T. À ce titre, une possible activation incontrôlée pourrait conduire à une dérégulation des réponses immunitaires⁵⁸.
- Les macrophages contrôlent en partie les réponses inflammatoires, dont on sait qu'elles sont au cœur des effets toxiques de certains matériaux biopersistants comme la silice cristalline ou l'amiante. Contrairement aux cellules dendritiques, les macrophages ont une durée de vie longue, jusqu'à quelques mois ; ces cellules peuvent donc conduire à des réponses soutenues dans le temps.

Méthodologie

Deux types de nanoparticules de silice correspondant aux deux grands procédés de production ont été utilisés : une silice pyrolytique⁵⁹ et une silice précipitée⁶⁰.

⁵⁸ Par exemple : en adsorbant un antigène normalement toléré et en activant le système immunitaire, la silice pourrait conduire à une rupture de tolérance et donc, à des réactions allergiques accrues.

⁵⁹ Produite par combustion.

En complément des approches biologiques, comme nous disposons de quantités importantes de macrophages *via* des lignées continues, une étude mécanistique des effets de la silice nous a permis d'aborder de façon indirecte la toxicologie des « cocktails » de substances.

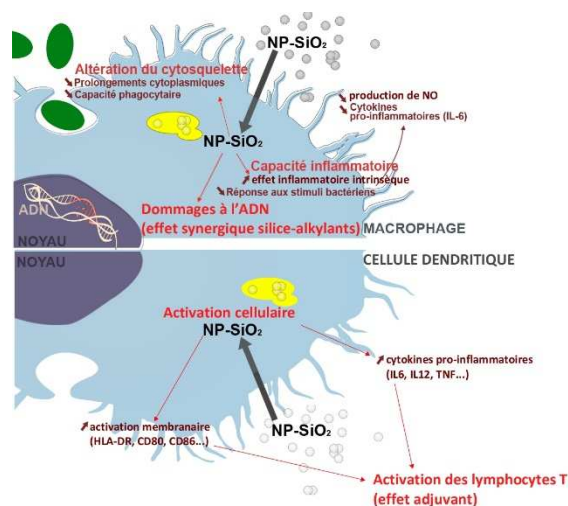


Illustration 8 : Résumé des effets observés de la silice nanoparticulaire amorphe sur les cellules immunitaires étudiées

Résultats

Les études ciblées sur les macrophages ont fait apparaître une action assez paradoxale des nanoparticules de silice amorphe. Si les nanoparticules seules induisent une réaction pro-inflammatoire modérée et réversible, elles diminuent les capacités des macrophages à répondre à un stimulus bactérien, à la fois sur le plan de la production des cytokines pro-inflammatoires et sur le plan de la capacité phagocytaire. Ces résultats sont observés dans le cadre d'une exposition aiguë à une dose forte mais non toxique. Ces phénomènes apparaissent réversibles en 72h après l'arrêt de l'exposition et ne sont pas observés dans le cas d'une exposition répétée à une dose faible, alors même qu'une accumulation progressive de la silice est démontrée dans les cellules au cours d'une exposition répétée. Les résultats

⁶⁰ Produite par précipitation : mélange à partir d'une solution alcaline de silicate avec un acide minéral.

sont équivalents avec la silice pyrolytique et la silice précipitée.

L'étude mécanistique, quant à elle, a permis de mettre en évidence des réponses complexes des macrophages aux nanoparticules de silice amorphe. Le résultat le plus marquant est la mise en évidence d'indices laissant penser à une possible (géo)toxicité croisée entre nanoparticules de silice et agents alkylants⁶¹ de l'ADN, liée à une diminution des systèmes de réparation de l'ADN⁶².

En conclusion, les nanoparticules de silice amorphe, si elles ne présentent pas le caractère pro-inflammatoire soutenu de la silice cristalline, présentent néanmoins des effets marqués sur les cellules du système immunitaire inné, qui pourraient conduire à des dérégulations des réponses immunes. Le sujet est cependant loin d'être totalement exploré. En particulier, la génotoxicité mériterait d'être analysée en détail à l'aune de la capacité d'internalisation de la silice vs. la défense intrinsèque des cellules contre le stress génotoxique

How to Address the Adjuvant Effects of Nanoparticles on the Immune System.

Feray A, Szely N, Guillet E, Hullo M, Legrand FX, Brun E, Pallardy M, Biola-Vidamment A. *Nanomaterials (Basel)*. 2020 Feb 28;10(3):425.

DOI: [10.3390/nano10030425](https://doi.org/10.3390/nano10030425)

PMID: 32121170 Free PMC article

Repeated vs. Acute Exposure of RAW264.7 Mouse Macrophages to Silica Nanoparticles: A Bioaccumulation and Functional Change Study.

Torres A, Dalzon B, Collin-Faure V, Rabilloud T. *Nanomaterials (Basel)*. 2020 Jan 27;10(2):215.

DOI: [10.3390/nano10020215](https://doi.org/10.3390/nano10020215)

PMID: 32012675 Free PMC article.

Differential proteomics highlights macrophage-specific responses to amorphous silica nanoparticles.

Dalzon B, Aude-Garcia C, Collin-Faure V, Diemer H, Béal D, Dussert F, Fenel D, Schoehn G, Cianférani S, Carrière M, Rabilloud T. *Nanoscale*. 2017 Jul 13;9(27):9641-9658.

DOI: [10.1039/c7nr02140b](https://doi.org/10.1039/c7nr02140b)

PMID: 28671223

Publications :

How Reversible Are the Effects of Fumed Silica on Macrophages? A Proteomics-Informed View.

Torres A, Dalzon B, Collin-Faure V, Diemer H, Fenel D, Schoehn G, Cianférani S, Carrière M, Rabilloud T. *Nanomaterials (Basel)*. 2020 Sep 29;10(10):1939.

DOI: [10.3390/nano10101939](https://doi.org/10.3390/nano10101939)

PMID: 33003391 Free PMC article.

Toxicity to RAW264.7 Macrophages of Silica Nanoparticles and the E551 Food Additive, in Combination with Genotoxic Agents.

Dussert F, Arthaud PA, Arnal ME, Dalzon B, Torres A, Douki T, Herlin N, Rabilloud T, Carrière M. *Nanomaterials (Basel)*. 2020 Jul 21;10(7):1418.

DOI: [10.3390/nano10071418](https://doi.org/10.3390/nano10071418)

PMID: 32708108 Free PMC article.

⁶¹ Les agents alkylants et apparentés peuvent se fixer sur l'ADN (ex. sur un nucléotide) et bloquer ainsi sa réplication et/ou la transcription de l'ARN.

⁶² Par exemple : toxicité croisée entre les nanoparticules de silice et l'oxyde de styrène, synergie génotoxique entre nanoparticules de silice et le méthanesulfonate de méthyle (MMS).