Les effets des co-expositions du BaP avec des nanoparticules

Xavier Coumoul

▶ **To cite this version:**

Xavier Coumoul. Les effets des co-expositions du BaP avec des nanoparticules : Effets du B(a)P seul ou en co-exposition avec des nanoparticules et implication du récepteur Ah (ou AhR) dans l'intégrité et la fonction de deux barrières physiologiques : broncho-pulmonaire et placentaire. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2021, Microplastiques et nanomatériaux, 17, pp.14-16. anses-03348846

HAL Id: anses-03348846

https://anses.hal.science/anses-03348846

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 co-expositions du BaP avec des nanoparticules

Effets du B(a)P seul ou en co-exposition avec des nanoparticules et implication du récepteur Ah (ou AhR) dans l'intégrité et la fonction de deux barrières physiologiques : broncho-pulmonaire et placentaire

Xavier COUMOUL, Université de Paris, Inserm UMR-S 1124, Paris

Équipes partenaires : **Sophie Gil et Ioana Ferecatu**, Université de Paris, Faculté de Pharmacie de Paris, UMR-S 1139, Paris - **Sonja Boland**, Université de Paris, CNRS UMR 8251, Paris

Projet de recherche (de 2015 à 2019) – Financement : 197.960 € – Contact : xavier.coumoul@parisdescartes.fr

Mots-clés : benzo[a]pyrène, nanoparticule, dioxyde de cérium, pollution atmosphérique, exposition multiple, polluant organique persistant, hydrocarbures aromatiques polycycliques, métabolite, inhalation, appareil respiratoire, barrière, épithélium, placenta, métabolisme, risque sanitaire, cytotoxicité, récepteur, ligand, facteur de transcription, perturbateur endocrinien

Le benzo(a)pyrène (BaP) est formé par la combustion incomplète de composés organiques ; c'est un hydrocarbure aromatique polycyclique (HAP) qui peut se retrouver notamment, avec d'autres HAPs, dans la fumée de cigarette, dans les gaz et particules d'échappements automobiles, les feux de bois et dans l'alimentation (ex. barbecue, procédés de fumage). Reconnu comme un agent cancérogène, mutagène et reprotoxique (CMR) de classe 1, il est classé par l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) parmi les quinze polluants « hautement prioritaires »[41] dont le risque sanitaire doit être étudié.

Les barrières physiologiques

La première cible du BaP, après son inhalation, est l'épithélium respiratoire mais il peut aussi franchir facilement les barrières physiologiques et atteindre d'autres organes en quelques minutes ou quelques heures *via* la circulation sanguine. Le placenta constitue, chez la femme enceinte, une deuxième barrière pour protéger le fœtus.

Ainsi, le BaP peut être métabolisé/bioactivé au niveau des barrières physiologiques, en formant des métabolites réactifs, capables de former des adduits au niveau de l'ADN. Ce qui suggère qu'il pourrait altérer leurs fonctions ou avoir des actions systémiques. En effet, le BaP est un puissant ligand[42] du récepteur des hydrocarbures aromatiques (AhR), un facteur de transcription qui régule l'expression de nombreux gènes de l'inflammation et du métabolisme des xénobiotiques[43].

Les co-expositions avec des nanoparticules

Pour une évaluation du risque sanitaire du BaP, il est également important d'étudier sa toxicité en mélange avec d'autres polluants issus de memes sources. En effet, des co-expositions avec des nanoparticules (NP) pourraient modifier sa toxicité. Il a été ainsi démontré que les NPs avaient la capacité d'agir comme de véritables « chevaux de Troie » c'est-à-dire d'adsorber les molécules formant une corona autour de la particule favorisant l'entrée de ces molécules dans l'organisme et les cellules. Cependant, les conséquences en termes de risques sanitaires de cette propriété n'ont pas encore été étudiées.

Les NPs de dioxyde de cérium (CeO_2) sont utilisées, par exemple, comme catalyseur dans de nombreuses applications comme les filtres à particules des véhicules diesel, additif dans les cigarettes, les fours autonettoyants et la

[41] Groupe A.

[42] Molécule qui se lie de manière réversible à un récepteur protéique et peut déclencher ainsi un cycle de motivations : effet activateur ou bloquant.

[43] Substances chimiques étrangères à l'organisme

dépollution de l'air intérieur. Le BaP présentant une affinité pour les particules en suspension dans l'air, la capacité des NPs à adsorber le BaP à leur surface pourrait non seulement modifier l'internalisation du BaP mais aussi changer sa cinétique de biotransformation dans les cellules et modifier ainsi sa toxicité. Les effets d'une co-exposition pourraient être exacerbés ou diminués par rapport à une exposition seule à ces polluants.

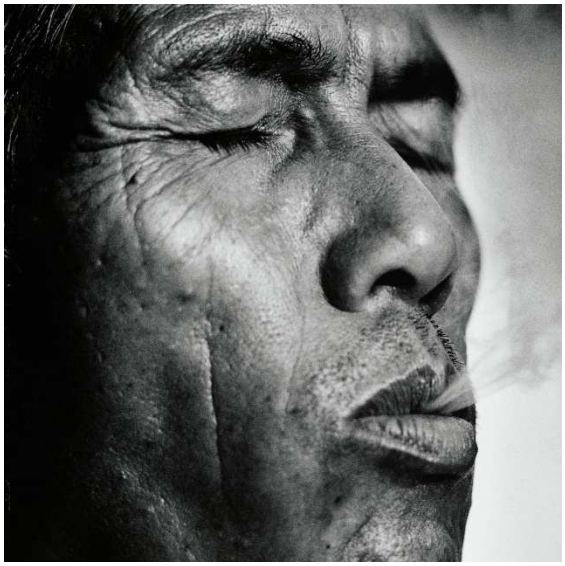

Illustration 6 : Exposition à la fumée de cigarette (Crédits : Getty Images)

Le projet de recherche : BarBaPAhR

C'est la première étude évaluant l'effet d'une co-exposition du BaP avec des nanoparticules de CeO_2 alors que ces deux polluants sont souvent émis d'une manière concomitante (ex. fumée de cigarette, gaz d'échappement). Les objectifs du projet BarBaPAhr consistaient en une évaluation du risque sanitaire du BaP sur deux barrières physiologiques, broncho-pulmonaire et placentaire, autour de trois axes principaux :

1. La mise en évidence du profil d'expression du AhR dans le placenta humain au cours de la grossesse (premier trimestre et à terme) et dans l'épithélium bronchique au cours de la différenciation normale et pathologique ;
2. L'effet d'une exposition au BaP sur l'intégrité et les fonctions des deux barrières[44], notamment sur la fonction endocrine du placenta ;
3. L'effet d'une co-exposition au BaP et aux nanoparticules de CeO_2.

Résultats

Dans la littérature, AhR est généralement localisé dans le cytosol en absence des ligands exogènes, sauf dans le cas de cellules transformées tumorales. Pour la première fois, nous avons montré que le récepteur AhR est localisé dans les noyaux des trophoblastes[45] primaires et des cellules bronchiques primaires. De plus, nous avons démontré qu'AhR possède une activité transcriptionnelle de base. Ces résultats sont originaux ; ils supposent l'existence de voies intrinsèques d'activation d'AhR avec notamment, la présence de ligands endogènes activateurs[46]. Toutefois, ces résultats pourraient aussi être le reflet d'expositions quotidiennes de la population à des polluants environnementaux, notamment des femmes vivant à Paris[47] pendant leur grossesse.

Nos travaux sont les premiers visant à cartographier l'expression génique et protéique d'AhR et de ses gènes cibles, à la fois au fur et à mesure de l'avancement de la grossesse, de la différenciation (morphologique et fonctionelle) des trophoblastes primaires ainsi que des cellules bronchiques primaires[48]. Ces données fondamentales ont une importance

[44] Pour étudier la barrière broncho-pulmonaires, des lignées épithéliales bronchiques humaines NCI-H292 et Calu-3 ont été utilisées ainsi que des cellules primaires épithéliales bronchiques humaines. Pour la barrière placentaire, la lignée du choriocarcinome BeWo et des trophoblastes primaires de placenta humain à terme de grossesse (cytotrophoblastes et syncytiotrophoblastes) ont été utilisés ainsi que des modèles tissulaires placentaires de villosités choriales mises en cullture sous forme d'explants.

[45] Cellule épithéliale de la vilosite chorale du placenta.

[46] Certains dérivés du tryptophane tel que la kynurénine

[47] Lieu de recueil des placentas.

[48] Différenciation nécessaire pour la reconstitution d'un épithélium bronchique fonctionnel.

cruciale pour la compréhension ultérieure des effets après exposition à des polluants environnementaux.

En ce qui concerne le deuxième volet de l'étude[49], nos travaux ont montré une accumulation cellulaire et tissulaire du BaP au niveau du placenta avec notamment, sa présence dans les cellules endothéliales des vaisseaux fœtaux. Il perturbe également le fonctionnement normal du placenta avec une expression et une secretion accrue de certaines hormones peptidiques et facteurs essentiels pour le bon déroulement de la grossesse[50], mais ne modifie pas les hormones stéréoïdiennes. Ces résultats originaux démontrent un découplage entre le processus de différenciation morphologique[51] et la fonction endocrine augmentée et témoigne d'un effet perturbateur endocrinien. Au niveau bronchique, nous avons démontré une importante augmentation de l'activité métabolique des cultures primaires sans pour autant constater une augmentation de la prolifération cellulaire.

Le troisième volet consistait à comparer les effets du BaP et de nanoparticules de CeO_2 en expositions seules ou combinées. Au niveau bronchique, nous ne constatons aucun effet cytotoxique ou pro-inflammatoire aux concentrations et temps étudiés[52], mais la présence des nanoparticules diminue les réponses au BaP (modification de la cinétique d'action par une retention de BaP à la surface des NP). Au niveau placentaire, nous avons montré que les NPs de CeO_2 sont cytotoxiques à des doses relativement élevées pour les trophoblastes primaires[53]. Les mécanismes conduisant à ces effets cytotoxiques sont en cours d'analyse.

Publications :

Uptake of Cerium Dioxide Nanoparticles and Impact on Viability, Differentiation and Functions of Primary Trophoblast Cells from Human Placenta.
Nedder M, Boland S, Devineau S, Zerrad-Saadi A, Rogozarski J, Lai-Kuen R, Baya I, Guibourdenche J, Vibert F, Chissey A, Gil S, Coumoul X, Fournier T, Ferecatu I.
Nanomaterials (Basel). 2020 Jul 3;10(7):1309.
DOI: 10.3390/nano10071309

Expression, Localization, and Activity of the Aryl Hydrocarbon Receptor in the Human Placenta.
Wakx A, Nedder M, Tomkiewicz-Raulet C, Dalmasso J, Chissey A, Boland S, Vibert F, Degrelle SA, Fournier T, Coumoul X, Gil S, Ferecatu I.
Int J Mol Sci. 2018 Nov 27;19(12):3762.
DOI: 10.3390/ijms19123762

Illustration 7 : Évaluation des risques liés aux nanomatériaux (Anses, Édition scientifique, avril 2014)

[49] L'exposition au BaP.
[50] Tels que hCG, hPL, PLGF et GCM1.
[51] Diminution des syncytiums formés.
[52] Jusqu'à 80 µg/cm² pendant 48h.
[53] Supérieur 12,5 µg/cm² après 24h et 6.3 µg/cm² après 72h.