HAL
open science

Nanoparticules d'argent : impacts au niveau des transmissions glutamatergiques et sur la régulation hormonale de la fonction de reproduction

Isabelle Passagne

To cite this version:

Isabelle Passagne. Nanoparticules d'argent : impacts au niveau des transmissions glutamatergiques et sur la régulation hormonale de la fonction de reproduction. Bulletin de veille scientifique , 2018, 33, pp.10-14. anses-01816869

HAL Id: anses-01816869

https://anses.hal.science/anses-01816869v1

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.

Nanoparticules d'argent : impacts au niveau des transmissions glutamatergiques et sur la régulation hormonale de la fonction de reproduction

Isabelle PASSAGNE I isabelle.passagne@u-bordeaux.fr

Université de Bordeaux - Inserm 1034 « Biologie des maladies cardiovasculaires » - Bordeaux

Mots clés : **Nanoparticules, toxicité, neurotoxicité, neurones glutamatergiques, régulation hormonale**

Selon l'inventaire du Woodrow Wilson Institute (www.wilsoncenter.org/article/new-nanotechnology-consumer-products-inventory), environ 30% des produits sur le marché à base de nanoparticules (NPs) contiennent de l'argent (AgNP). Ces nanoparticules sont présentes dans les cosmétiques, les emballages alimentaires, l'alimentation, les textiles et dans les équipements médicaux. Bien que leur commercialisation suscite beaucoup d'intérêt du fait de leur propriété antimicrobienne et antifongique, certaines inquiétudes sont soulevées quant à leur toxicité. En effet, il a été montré que les AgNP pénètrent dans l'organisme et atteignent certains organes, comme le cerveau (1). L'accumulation dans le parenchyme cérébral conduit à étudier leurs effets sur les neurones. L'article de Begum et al. aborde les effets induits par ces AgNP sur les neurones glutamatergiques, étant donné que la neurotransmission glutamatergique permet d'assurer les fonctions cognitives, fonctions perturbées dans certaines maladies neurodégénératives. La toxicité pour la reproduction et le développement est aussi une partie importante de l'évaluation toxicologique. Une toxicité testiculaire et ovarienne a bien été décrite mais les données restent encore très limitées. L'article de Dziendzikowska et al. s'interroge sur des effets des AgNP sur les hormones de la reproduction. Ce type d'étude permet d'ouvrir une nouvelle voie relative au risque éventuel de perturbation endocrinienne.

Les nanoparticules d'argent présentent une neurotoxicité dépendante de la dose et de leur revêtement, sur des neurones glutamatergiques

Begum A-N. et al. (2016). Silver nanoparticles exhibit coating and dose-dependent neurotoxicity in glutamatergic neurons derived from human embryonic stem cells. Neurotoxicology, vol.57: p.45-53.

Résumé

Ce travail cible l'évaluation de la neurotoxicité des AgNP avec l'étude des mécanismes moléculaires pouvant être à l'origine d'une dégénérescence des neurones glutamatergiques. Le modèle cellulaire utilisé a été établi à partir de cellules souches embryonnaires humaines différenciées en neurones glutamatergiques. Deux types de revêtements d'AgNP (taille 20nm) sont testés : citrate (AgSC) ou PVP* (AgSP). Le revêtement citrate confère une meilleure dispersion colloïdale que le PVP*.

Les auteurs ont évalué les effets de ces AgNP sur la viabilité cellulaire, la morphologie et la croissance neuronale. L'exposition aux deux types d'AgNP induit une diminution de la viabilité cellulaire des neurones, révélant une neurotoxicité dose-dépendante. Les AgSC se sont avérées les plus toxiques conduisant à une réduction importante de la croissance des neurites*. Morphologiquement, les neurones exposés aux AgSC, perdent leurs extensions neuritiques ou épines dendritiques*, de façon dose dépendante. La présence de modifications au niveau des branches dendritiques et du corps neuronal signe les dommages neuronaux. Les neurones traités avec AgSC présentent un taux d'ERO* plus élevé comparativement aux neurones traités par AgSP. Un influx accru de Ca^{2+} avec augmentation de l'expression de la calmoduline* et de la NOS* neuronale est retrouvé avec les AgSC, favorisant une excitotoxicité*. En effet, l'entrée de Ca^{2+} dans le neurone post synaptique est responsable de la dégénérescence par sur-stimulation des neurones. Les AgSC entraînent un effet sur les synapses glutamatergiques révélé par la diminution importante de la co-localisation des protéines PSD95* et vGlut1*. La déficience de ces protéines traduit de nouveau une excitotoxicité des neurones. Cet article montre également que l'exposition aux AgSP et aux AgSC réduit l'expression protéique de MAP2*, un marqueur d'intégrité neuronale. Les AgSC affectent fortement l'expression des protéines NR2A et NR2B* du récepteur NDMA* activé par le glutamate. Enfin, les deux AgNPs testées réduisent la phosphorylation de GSK3α/β1* au niveau de la sérine 9. Par contre, seuls les AgSC augmentent la phosphorylation de GSK3α/β au niveau de la tyrosine. Cette modification favorise la phosphorylation de la protéine Tau*, comme mise en évidence dans cette étude. La phosphorylation de Tau est spécifique des AgSC. Les auteurs repèrent des modifications de l'intégration de la protéine Tau au niveau microtubules, phénomène typique dans la maladie d'Alzheimer.

Commentaire

Le choix des NPs testées est judicieux du fait que le citrate et le polyvinylpyrrolidone (PVP) sont les agents de revêtement les plus couramment utilisés pour stabiliser les AgNP. Les auteurs partent de l'hypothèse que la nature du revêtement influe sur la toxicité alors que les concentrations en ion argent sont identiques. Il est montré que les AgSP sont moins toxiques que les Ag-SC. Leur moins bonne stabilisation par le revêtement PVP et la formation d'agglomérats, diminuent leur réactivité de surface et peut expliquer leur moindre réactivité biologique. Il aurait été intéressant dans cette étude de démontrer que les Ag-NPs maintiennent leur structure intacte après pénétration dans les neurones. Ceci aurait permis de démontrer que l'effet toxique observé est bien lié à la nanoparticule elle-même et non à l'ion argent libéré.

Ce travail est surtout très intéressant par l'approche neurotoxique liées aux neurones glutamatergiques. Les résultats posent la question d'une neurotoxicité glutamatergiques avec des effets proches de ceux survenant dans des pathologies dégénératives comme Alzheimer. En effet, l'hyperphosphorylation anormale de la protéine Tau, observé dans cette étude, peut conduire à des enchevêtrements neurofibrillaires. Le nombre d'enchevêtrements est notamment un marqueur de la sévérité de la maladie d'Alzheimer (2). De même, les modifications des épines dendritiques sont souvent impliquées dans des effets sur l'apprentissage et la mémoire. Chez des patients atteints de la Maladie Alzheimer, une baisse importante du transporteur vGlut1 a pu être aussi observée au niveau du cortex préfrontal (3).

Les auteurs émettent un schéma mécanistique déclenché par la production d'ERO. Cette production provoquerait une entrée excessive de Ca^{2+} dans les neurones et une augmentation de NOS neuronale via la liaison de la calmoduline au calcium. La formation de NO affecte le statut de phosphorylation de la GSK-3ß et de Tau. La discussion autour des résultats obtenus et du mécanisme est peu développé, comme notamment pour PSD95, protéine liée à la survenue de troubles neurodégénératifs (4). Au vu des résultats prometteurs, il paraît important d'entreprendre des investigations chez l'animal où la perturbation des fonctions cognitives pourrait être étudiée. De plus, ce travail effectué sur un modèle cellulaire neuronal mime les conséquences d'une exposition aiguë ; étudier l'impact d'une exposition chronique sur les transmissions glutamatergiques serait plus pertinente.

Enfin, il apparaît dans cette étude que les perturbations au niveau de la protéine Tau varient selon la nature du revêtement. Ces éléments pourraient être pris en compte afin d'utiliser un revêtement qui permet de réduire le risque de neurotoxicité.

Effets progressifs des nanoparticules d'argent sur la régulation hormonale de la reproduction chez des rats mâles

Dziendzikowska K. et al. (2016). Progressive effects of silver nanoparticles on hormonal regulation of reproduction in male rats. Toxicol Appl Pharmacol, vol.313: p.35-46

Résumé

Cette étude vise à évaluer les effets des AgNP, en termes de régulation hormonale de la fonction reproductive et la stéroïdogenèse*. L'étude est menée sur des rats Wistar mâles âgés de 14 semaines. Les rats reçoivent une dose unique par voie intraveineuse. Des AgNP de 20nm sont administrées à différentes doses (groupes Ag I: 5mg/kg et Ag II: 10mg/kg) ainsi que des particules de 200 nm à la dose de 5mg/kg (groupe Ag III). L'analyse des paramètres biologiques est effectuée à 24h, 7j et 28j post-injection. L'exposition aux particules altère la concentration plasmatique de l'hormone LH*. Cette observation dépend de la dose et de la taille des particules. Les niveaux plasmatiques de testostérone* et de DHT* diminuent dans les trois groupes traités et ceci significativement à 7j et à 28j. Cette diminution plasmatique en androgènes s'accompagne d'une diminution significative de la concentration intratesticulaire de DHT*. Pour le volet oestrogénique, une augmentation accrue de 17 β-œstradiol est observée avec le groupe traité par les AgNP à la dose de 10mg/kg (Ag II). Cette augmentation est la plus importante à 24h suggérant des effets oestrogéniques des AgNP, conduisant à des troubles de la spermatogenèse et de la stéroïdogenèse*. Les concentrations de PRL* et de SHBG* ne présentent pas de différence significative. Seul le cholestérol varie, avec une augmentation significative à 7j avec les AgNPs (Ag I et Ag II) et à 28j pour les plus grosses particules (Ag III). Le traitement des animaux avec les différentes particules conduit à des modifications des concentrations testiculaires d'enzymes impliquées dans la synthèse hormonale : l'aromatase (Aro*) et la Srd5a1*. De plus, l'expression de gènes impliqués dans la stéroïdogenèse est diminuée. Ces modifications sont particulièrement visibles à 28j notamment pour le gène Hsd3b1*. En raison de la multitude de variations observées, les auteurs ont réalisé une analyse discriminante (ANCOVA). Les meilleurs paramètres qui séparent le groupe témoin des autres groupes sont les concentrations plasmatiques et intra-testiculaires de DHT* ainsi que l'expression testiculaire du gène Srd5a1*. L'analyse discriminante du groupe Ag I et Ag II permet d'étudier l'impact dose-dépendante des nanoparticules. Les groupes Ag I et Ag II sont discriminés par les paramètres suivants : l'expression protéique de l'aromatase et de Srd5a1* testiculaire, l'expression du gène testiculaire Hsd3b1*, la concentration plasmatique de LH* et de 17 β-œstradiol ainsi que la concentration testiculaire en testostérone.

Commentaire

Le schéma d'étude réalisé sur les animaux est bien décrit. La voie d'exposition est bien choisie évitant toute variation liée à l'absorption. Elle permet l'exposition systémique avec 100% de biodisponibilité et les doses administrées sont assez proches de celles pouvant être retrouvées chez l'homme en cas d'exposition médicale. Par contre, cette étude reproduit un schéma d'exposition aiguë avec une dose unique administrée alors que l'exposition chez l'homme est une exposition chronique. De plus, il aurait été intéressant de faire une analyse histologique des testicules associée à des analyses de la qualité spermatique, afin de

développer une approche intégrative mettant en lien ces données avec celles de l'étude fonctionnelle. En effet, dans d'autres études, une diminution du nombre de spermatozoïdes et une augmentation des lésions de l'ADN dans les cellules germinales ont été observées (5-6). Cette étude aurait pu être complétée par l'évaluation des capacités de reproduction ainsi que par la quantification de l'Ag dans le tissu testiculaire, ce qui aurait permis de déterminer la biodistribution des particules et donc le passage à travers la barrière hémato-testiculaire.

Néanmoins, ce travail démontre bien les effets des AgNP sur la production de testostérone, de DHT et de 17 β-œstradiol perturbant à la fois la spermatogenèse et la stéroïdogenèse. La diminution plasmatique de testostérone associée à une augmentation de LH indique une anomalie de la fonction gonadique, qui est souvent retrouvée chez les hommes infertiles. Cela résulterait d'une diminution de la sensibilité des cellules de Leydig à la LH, due à une diminution des récepteurs LH. L'implication des radicaux libres dans ce processus n'est pas à exclure.

Malgré la démonstration des effets des AgNP sur les hormones de la reproduction chez le mâle, des études complémentaires devraient être menées en prenant en compte les effets d'une exposition chronique ainsi que la taille et le revêtement des AgNP.

Conclusion générale

Bien que les nanoparticules d'argent soient utilisées dans de nombreuses applications commerciales, la connaissance des risques associés est incomplète. L'argent est surtout utilisé pour son action antimicrobienne qui provient de sa capacité à générer des espèces oxygènes réactives et d'inactiver les enzymes microbiennes. Devant les incertitudes de leur toxicité, le Comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux de la Commission européenne (CSRSEN) soumet fin 2013, un avis scientifique préliminaire, visant à évaluer les effets AgNP en termes de sécurité pour la santé et l'environnement. Le comité souligne que face à leur utilisation généralisée et répétée dans le temps, on ne peut exclure l'apparition d'effets additionnels. Dès 2011, l'Anses a été saisie, notamment par la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), dans le but de mettre à jour les connaissances sur les risques sanitaires et environnementaux liés à l'exposition aux AgNP.

D'après les études de toxicocinétique, une accumulation d'AgNP est observée dans le foie, la rate, les reins et les poumons mais également au niveau du tissu cérébral via un passage de la barrière hémato-encéphalique. Leur passage cérébral peut également s'effectuer via le bulbe olfactif (1,7-8).

Par conséquent, l'étude des effets de Ag-NP au niveau du système nerveux central semble un domaine de recherche important. Malheureusement, peu de données existent à l'heure actuelle sur la neurotoxicité de ces nanoparticules. Dans l'article de Begum et al, les auteurs mettent en évidence une hyperphosphorylation de la protéine Tau, connue pour être impliquée dans certaines maladies neurodégénératives. Cette étude montre aussi l'implication d'autres protéines jouant un rôle essentiel dans les transmissions glutaminergiques. De plus, l'induction d'un stress oxydant accentue l'afflux de calcium au niveau neuronal et conduit à une excitotoxicité neuronale et à la phosphorylation de protéines clés. Les altérations neuronales peuvent donc être reliées à l'activation des récepteurs glutamatergiques NMDA. Ces résultats appuient fortement les données obtenues dans une étude précédente, montrant l'altération des fonctions cognitives des rats après une exposition intranasale prolongée. Cet article ouvre une voie intéressante de recherche.

De façon identique, les études sur la fonction de reproduction restent peu nombreuses. Les données bibliographiques s'orientent vers une diminution du nombre de spermatozoïdes ainsi qu'une augmentation du nombre de spermatozoïdes anormaux. L'article de Dziendzikowska et al. détermine les concentrations plasmatiques et testiculaires de différentes hormones, androgènes et oestrogènes après exposition aux AgNP et des gènes impliqués dans la stéroïdogenèse et le métabolisme des stéroïdes. Les résultats révèlent que les AgNP altèrent la concentration plasmatique de LH et de testostérone. Les niveaux plasmatiques et testiculaires de DHT sont aussi diminués. Les modifications des niveaux hormonaux de LH et de testostérone sont souvent à l'origine de lésions testiculaires, de dysfonctionnement de la spermatogenèse et donc d'infertilité. Une dérégulation des gènes impliqués dans la stéroïdogenèse et le métabolisme des stéroïdes est aussi observée. Cet article prouve l'impact hormonal des AgNP sur la spermatogenèse et sur la stéroïdogenèse. Cette étude est une première amorce vers des travaux considérant les AgNP comme des perturbateurs endocriniens. Dans une étude précédente, il a d'ailleurs été montré que, de faibles concentrations d'AgNP conduisent à des effets de perturbateurs endocriniens au cours du développement de larves de xénopes, avec perturbation de l'hormone thyroïdienne TH (9).

GENERAL CONCLUSION

Although silver nanoparticles are used in many commercial applications, knowledge of associated risks is incomplete. Toxicokinetics studies show preferential accumulation in the liver, spleen, kidney, and lung, but also in cerebral tissue. These nanoparticles penetrate the brain tissue after blood-brain barrier passage. Their passage through the brain can also be via the olfactory bulb. The study of the impacts on central nervous system seems to be an important area of research. Unfortunately, literature is poor. In The first article, the authors were focused on glutamatergic effects and demonstrated a hyperphosphorylation of Tau protein, known to be implicated in neurodegenerative disease. Here, oxidative stress induces the calcium influx in neuronal cells, leading to excitotoxicity. Neuronal alteration is related to the activation of NMDA glutamatergic receptors. This article opens an interesting research pathway in neurotoxicity. Few studies on reproductive function were published. The second publication determines the plasma and testicular levels of hormones such as androgens and estrogens after exposure to AgNP through one single injection. The results reveal that AgNP alter the LH and testosterone concentrations. Plasma and testicular levels of DHT are also decreased. Changes in hormone levels of LH and testosterone are often the cause of testicular lesions, dysfunction of spermatogenesis and therefore infertility. This study has demonstrated a negative effect on gene expression involved in steroidogenesis and steroid metabolism. These data indicated that AgNP are implicated in the disruption of steroidigenesis and spermatogenesis. This study is a first step towards work considering AgNP as endocrine disruptors.

Lexique

Aromatase : Enzyme responsable de la biosynthèse des œstrogènes. Cette enzyme transforme la testostérone en œstradiol

Calmoduline : Protéine qui se lie au calcium intracellulaire. La liaison des ions calcium à la calmoduline, augmente la synthèse d'AMPc. Ceci peut permettre la phosphorylation ou la déphosphorylation de protéines. La calmoduline est nécessaire à l'action des NO synthases

Dihydrotestostérone (DHT) : Hormone androgène provenant surtout de la testostérone chez l'homme. Cette hormone a pour fonction de stimuler le développement et le maintien des caractères sexuels masculins

17 β-œstradiol (E2) : Hormone nécessaire au maintien de la fertilité et des caractères sexuels secondaires chez la femme. C'est un dérivé naturel du métabolisme du cholestérol

Epines dendritiques : Petites protrusions au niveau des dendrites de certains neurones, sites de réception et d'intégration de signaux synaptiques des axones des neurones pré-synaptiques

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

Excitotoxicité : Processus par lequel les neurones post-synaptiques sont gravement endommagés ou détruits. Ce phénomène survient lorsque l'activation des récepteurs glutamatergiques est trop forte ou trop prolongée. L'entrée de calcium dans le neurone post synaptique est responsable de la dégénérescence neuronale liée à l'excitotoxicité

GSK3α/β: Glycogène synthase kinase-3, une serine-thréonine kinase. La GSK3α/β a été impliquée dans la survenue de troubles psychotiques et de neurodégénérescence

Hsd3b1 : Gène qui code pour des enzymes impliquées dans les étapes de la biosynthèse de la testostérone

Hormone lutéinisante (LH) : Produite par l'hypophyse. C'est une des deux hormones gonadotrophines qui agit sur la fonction gonadique

MAP2 : Protéine du cytosquelette, spécifique aux neurones, qui est utilisée comme marqueur du phénotype neuronal. Elle est impliquée dans l'assemblage des microtubules

Neurites : Prolongement cytoplasmique neuronal qui donne à termes soit un axone soit une dendrite. Lors de la croissance, les neurites correspondent aux excroissances partant du corps neuronal et qui vont se différencier par la suite en dendrites ou axones

NMDA (N-méthyl-D-aspartate) : Récepteur ionotropique du glutamate, principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central. Ce récepteur-canal s'ouvre lors de la fixation du glutamate et laisse ensuite entrer les ions Na^+ et surtout Ca^{2+}. Ces récepteurs du glutamate assurent le signal entre le neurone pré-synaptique et post-synaptique. Une activation excessive de ce récepteur peut conduire à une dégénérescence neuronale

NOS neuronale : Enzyme constitutivement exprimée dans les neurones. Son activité enzymatique est régulée par Ca^{2+} et la calmoduline. La NOS neuronale est impliquée dans la modulation de fonctions physiologiques telles que l'apprentissage, la mémoire et la neurogenèse. Elle permet la production de NO ou monoxyde d'azote et favorise ainsi la synthèse du neurotransmetteur excitateur, le glutamate

NR2A et NR2B : Sous-unités composant le récepteur NMDA

Prolactine (PRL) : Hormone produite par l'hypophyse. Cette hormone présente en faible quantité chez les hommes et chez les femmes en dehors de la grossesse. Son rôle principal est de provoquer la lactation

PSD95 ou densité post synaptique (PSD): Protéine présente au niveau des densités postsynaptiques des neurones. Elle se lie à un ou plusieurs sous-types de récepteurs ionotropiques du glutamate. Elle est impliquée dans l'ancrage des protéines synaptiques

Polyvinylpyrrolidone (PVP) : Issue de la polymérisation de la N-vinylpyrrolidone. C'est un bon agent de dispersion

Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) : Glycoprotéine qui se lie à des hormones sexuelles, comme la testostérone ou l'estradiol

Srd5a1 : Isoenzyme de la 5-alpha réductase, ou stéroïde-5-alpha réductase qui catalyse de la testostérone en dihydrotestostérone

Stéroïdogenèse : Processus de synthèse des hormones stéroïdiennes, incluant notamment la synthèse des hormones mâles, du cholestérol ou des corticoïdes
vGLUT1 : Transporteur du glutamate présent dans les axones de neurones glutamatergiques
Tau : Protéines qui interviennent dans la maturation des neurones et notamment dans la formation des axones. Dans diverses maladies neurodégénératives, l'hyperphosphorylation des protéines Tau a été mise en évidence. Ce phénomène pourrait être lié à un déséquilibre entre kinases et phosphatases.
Testostérone : Hormone sécrétée majoritairement par les testicules et en moindre quantité par les ovaires. Elle joue un rôle crucial dans la spermatogénèse et la maturation des spermatozoïdes.

Publications de référence

1 Loeschner K, Hadrup N, Qvortrup K, et al. Distribution of silver in rats following 28 days of repeated oral exposure to silver nanoparticles or silver acetate. *Part Fibre Toxicol* 2011; 8:18.

2 Iqbal K, Liu F, Gong C and Grundke-Iqbal I. Tau in Alzheimer Disease and Related Tauopathies. *Curr Alzheimer Res* 2010; **7(8)**:656–664.

3 Kashani A, Lepicard E, Poirel O, et al. Loss of VGLUT1 and VGLUT2 in the prefrontal cortex is correlated with cognitive decline in Alzheimer disease. Neurobiol. *Aging* 2008; **29**:1619-1630.

4 Shao CY, Mirra SS, Sait HB, et al. Postsynaptic degeneration as revealed by PSD-95 reduction occurs after advanced Aβ and tau pathology in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2011;**122(3):**285-92.

5 Garcia TX, Costa GM. França LR, et al. Sub-acute intravenous administration of silver nanoparticles in male mice alters Leydig cell function and testosterone levels. *Reprod Toxicol* 2014;**45**:59-70.

6 Ahmed SM, Abdelrahman SA, Shalaby SM. Evaluating the effect of silver nanoparticles on testes of adult albino rats (histological, immunohistochemical and biochemical study). *J Mol Histol*. 2017;**48**(1):9-27.

7 Oberdörster G, Elder A, Rinderknecht A. Nanoparticles and the brain: cause for concern? *J Nanosci Nanotechnol* 2009;**9(8):**4996-5007

8 Ji JH, Jung JH, Kim SS, et al. Twenty-eight-day inhalation toxicity study of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats. *Inhal Toxicol* 2007;9(10):857-71.

9 Carew AC, Hoque ME, Metcalfe CD, et al. Chronic sublethal exposure to silver nanoparticles disrupts thyroid hormone signaling during Xenopus laevis metamorphosis. Aquat Toxicol 2015;**159**:99-108

Revues de la littérature

Ema M, Okuda H, Gamo M, et al. A review of reproductive and developmental toxicity of silver nanoparticles in laboratory animals. *Reprod Toxicol*. 2017;**67:**149-164.

Riaz Ahmed KB, Nagy AM, Brown RP, et al. Silver nanoparticles: Significance of physicochemical properties and assay interference on the interpretation of in vitro cytotoxicity studies. Toxicol In Vitro 2017;**38**:179-192.

Song B, Zhang Y, Liu J. Is Neurotoxicity of Metallic Nanoparticles the Cascades of Oxidative Stress? *Nanoscale Res Lett* 2016;**11**: 291.

Song B, Zhou T, Liu J, et al. Involvement of Programmed Cell Death in Neurotoxicity of Metallic Nanoparticles: Recent Advances and Future Perspectives. *Nanoscale Res Lett* 2016;**11**: 484

Liens d'intérêts

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