HAL open science

Les interactions toxicologiques entre les poumons et le foie

Muriel Vayssade

To cite this version:

Muriel Vayssade. Les interactions toxicologiques entre les poumons et le foie. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2021, Les contaminants chimiques seuls ou en mélange, 16, pp.55-57. anses-03212886

HAL Id: anses-03212886

https://anses.hal.science/anses-03212886v1

Submitted on 30 Apr 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 interactions toxicologiques entre les poumons et le foie

Développement d'un dispositif innovant *in vitro* pour l'évaluation toxicologique de xénobiotiques inhalés : poumon/foie

Muriel VAYSSADE, Université de Technologie de Compiègne, UMR CNRS 7338

Les partenaires : **Rachid Jellali** et **Sabrina Madiedo-Podvrsan**, UMR CNRS 7338 – **Ghislaine Lacroix**, Unité de toxicologie expérimentale (TOXI), Ineris - **Céline Brochot**, Unité de modélisation, Ineris

Étude de faisabilité en cours (depuis fin 2019) – Financement : 50 K€ - Contact : muriel.vayssade@utc.fr

Mots-clés : in vitro, toxicologie, poumon, foie, inhalation, toxicité, appareil respiratoire, aérosol, cellule, xénobiotique, méthode alternative, biopuce, modèle, modélisation toxicocinétique, mécanisme action, pollution air, micropolluant, agent chimique, pesticide, mélange, agriculture, exposition professionnelle

Les poumons et le foie interagissent fortement dans l'organisme, comme en témoignent les anomalies pulmonaires décrites au cours des maladies hépatiques et inversement. En effet, des études réalisées sur des modèles animaux ont mis en évidence le rôle des polluants inhalés dans le développement de certaines maladies hépatiques (ex. fibrose, cirrhose, cancer). Après le passage de la barrière pulmonaire, les substances inhalées (ex. particules fines, pesticides, HAP) peuvent interagir avec les cellules immunitaires et induire un environnement inflammatoire dans le foie ou agir directement sur les cellules hépatiques (ex. stress oxydatif, lésions de l'ADN, péroxydation lipidique).

Si ces interactions toxicologiques sont admises, les modèles d'étude reposent toujours des modèles animaux (*in vivo*). Il n'existe pas encore, à ce jour, de dispositif *in vitro* permettant d'évaluer des expositions chroniques et/ou cumulées à la pollution de l'air, notamment les potentiels « effets cocktail » des mélanges de polluants (à la fois sur les tissus pulmonaires et hépatiques). Dans un contexte de réduction de l'expérimentation animale (règle des 3R[170]), le développement de méthodes alternatives fiables est devenu une nécessité.

L'appareil pulmonaire

L'appareil respiratoire est une voie d'absorption de nombreuses substances « xénobiotiques »[171], sous forme d'aérosols, de gaz ou de nanoparticules. Une fois dans les poumons, les substances inhalées peuvent interagir avec les cellules pulmonaires, qui sont d'une très grande diversité. Ainsi, les mécanismes par lesquels ces substances inhalées induisent des dommages pulmonaires sont complexes (ex. échange gazeux au niveau des cellules alvéolaires, cellules sécrétrices ciliées, cellules endothéliales, phagocytes). Les poumons ont aussi la capacité de métaboliser (transformer) des xénobiotiques – les cytochromes de la famille P450[172] étant exprimés dans les cellules alvéolaires, les cellules ciliées et les macrophages.

Le foie

Le foie assure de nombreuses fonctions essentielles comme le stockage et la répartition des nutriments issus de la digestion, le métabolisme des substances « xénobiotiques » (ex. médicaments, produits chimiques), la production et la sécrétion de composants du plasma et la bile. C'est un organe exposé en permanence à une large gamme de substances chimiques et il joue un rôle capital dans leur dégradation.

[170] De l'anglais, « *Reduce, Refine, Replace* » (réduire, raffiner, remplacer).

[171] Étrangères à l'organisme vivant, ni produite par l'organisme lui-même ni par son alimentation naturelle.

[172] Les CYP450 sont des protéines dotées de propriétés catalytiques. Il existe plus de 18.000 protéines dans la famille des P450.

Pour étudier les voies métaboliques impliquées dans la transformation biologique (biotransformation) des substances chimiques, de nombreux modèles expérimentaux sont utilisés :

- Les modèles d'expérimentation animale (*in vivo*) présentent certains inconvénients (ex. variabilité inter-espèces, problèmes éthiques) ;
- Les modèles cellulaires *in vitro* ne reproduisent pas les conditions physiologiques (ex. absence d'organisation tridimensionnelle, monoculture statique). Avec la mise en place de la réglementation REACh[173], de nouvelles méthodes de culture *in vitro* ont émergé, dont une semble prometteuse pour surmonter les limites des anciens modèles *in vitro* : l'utilisation de biopuces microfluidiques.

Les biopuces microfluidiques

Petits bioréacteurs réalisés avec des polymères, les biopuces (ou « biochips ») sont des objets microstructurés dans lesquels les cellules peuvent être cultivées. Couplées à la microfluidique[174], les biopuces PDMS[175] contiennent des micro-canaux connectés entre eux de manière dynamique.

Utilisées pour les « laboratoires sur puces » (« *lab-on-a-chip* »), les biopuces hépatiques reproduisent les conditions physiologiques des tissus (ex. architecture 3D, conditions dynamiques) ; elles permettent aussi aux lignées cellulaires et aux cellules primaires de maintenir leur prolifération, leur survie et leur fonctionnalité. Elles sont ainsi capables de métaboliser les molécules chimiques et se révèlent comme des outils performants pour identifier des biomarqueurs de toxicité : améliorer la sensibilité, le coût et la vitesse d'analyse.

De plus, ces microtechnologies permettent de réaliser plusieurs couplages de micro-organes : co-cultures de cellules pulmonaires et de cellules hépatiques par exemple.

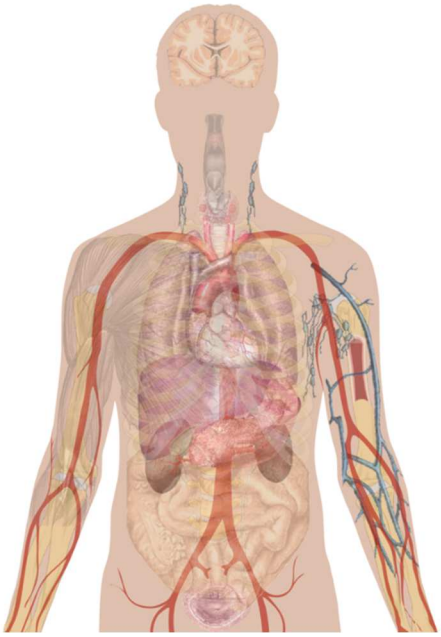

Illustration 24 : Les organes humains (Auteur : Mikkael Haggstrom)

Le projet de recherche : LuLi

Le projet de recherche LuLi s'inscrit dans la cadre de la réglementation REACh pour évaluer les effets des produits chimiques sous la forme d'aérosols, tels que les pesticides utilisés par les travailleurs agricoles. Développer un système *in vitro* permettant un couplage entre les appareils pulmonaire et hépatique serait un outil pertinent pour identifier des indicateurs pour l'évaluation des expositions chroniques et/ou cumulées à la pollution de l'air, de la toxicité des mélanges de micropolluants ou « effets cocktail ».

L'hypothèse scientifique sous-jacente au projet proposé est que les substances inhalées agissent non seulement sur les poumons (organe cible) mais aussi sur le foie et que ce dernier pourrait moduler la toxicité observée sur les poumons. À l'inverse, les polluants inhalés passant obligatoirement par l'appareil

[173] Règlement REACh No 1907/2006 entré en vigueur en 2007.
[174] Science et technologie qui manipule des fluides dans des canaux ou des systèmes de taille micrométrique.
[175] En polydiméthylsiloxane.

pulmonaire, ce dernier pourrait influer la toxicité au niveau hépatique.

Méthodologie

Différentes pistes sont combinées pour établir un dispositif pertinent :

- Exposer des barrières pulmonaires cultivées à l'interface air-liquide (ALI) à des aérosols générés par un équipement assurant un flux continu en phase gazeuse ;
- Mimer l'environnement alvéolaire (où ont lieu les échanges gazeux dans l'appareil respiratoire) composé de plusieurs populations cellulaires ;
- Utiliser des cellules primaires humaines pour établir la biopuce hépatique.

Les données recueillies pourront être utilisées en toxicologie prédictive.

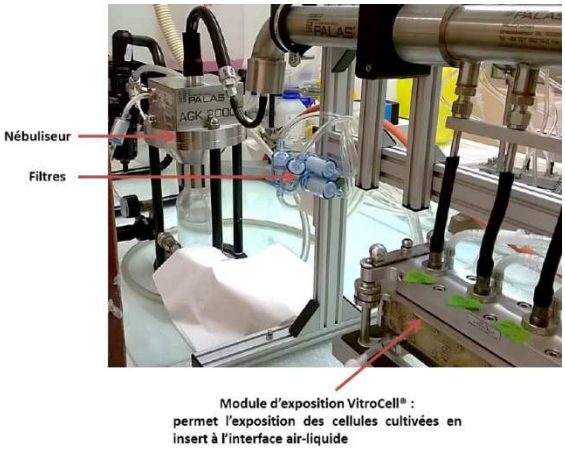

Illustration 25 : Modèle d'exposition à l'interface air-liquide (Source : BMBI/Ineris)

Résultats préliminaires

Les micro-organes ont été établis, caractérisés puis traités séparément avec des molécules toxiques. Le couplage des deux compartiments a déjà été réalisé avec succès et nous allons soumettre le dispositif « poumon-foie » à différents traitements.