HAL open science

Nanomatériaux manufacturés et réactions allergiques

Armelle Biola-Vidamment

To cite this version:

Armelle Biola-Vidamment. Nanomatériaux manufacturés et réactions allergiques. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2022, La santé au travail, 19, pp.17-19. anses-03911016

HAL Id: anses-03911016

https://anses.hal.science/anses-03911016v1

Submitted on 22 Dec 2022

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.

Nanomatériaux manufacturés et réactions allergiques

Étude des effets pro-allergisants des nanoparticules de silice amorphe en réponse aux pneumallergènes

Armelle BIOLA-VIDAMMENT, Univ. Paris Saclay, Faculté de Pharmacie, Inserm UMR 996, Châtenay-Malabry

Équipes partenaires : **Thierry Rabilloud**, LCBM, Univ. Grenoble Alpes, UMR CNRS-UGA-CEA 5249 - **Marie Carrière**, CEA Grenoble, DRF/IRIG/DIESE/SyMMES/CIBEST - **Émilie Brun**, Univ. Paris Saclay, Institut de Chimie Physique UMR CNRS 8000

Projet de recherche en cours depuis 2021 – Financement : 199.871 € – Contact : armelle.biola-vidamment@universite-paris-saclay.fr

Mots-clés : silice amorphe, nanoparticules, allergies respiratoires, pneumallergène, expositions multiples, exposition professionnelle, système immunitaire, lymphocytes, macrophages, cellules dendritiques, cellules épithéliales, poumon, toxicologie, surfactant, stress oxydant, cytokines

Depuis plusieurs décennies, les allergies respiratoires sont de plus en plus fréquentes en Europe et peuvent se manifester sous la forme d'asthme ou de rhinite allergique. Pour expliquer cette augmentation importante, la pollution atmosphérique est souvent évoquée, notamment celle liée aux émissions du trafic routier. Les particules diesel pourraient, par exemple, induire une inflammation des voies respiratoires et déclencher une réaction allergique, voire la renforcer. S'il existe une littérature abondante sur les effets néfastes des particules ultrafines sur la santé, il existe encore peu de données sur ceux des nanomatériaux manufacturés, malgré des parallèles évidents.

Les nanoparticules de silice amorphe

Avec plus de 100.000 tonnes importées ou produites en France en 2015[57], les nanoparticules de silice amorphe constituent le nanomatériau présentant le plus fort potentiel d'exposition, à la fois pour les travailleurs et la population générale[58].

Quel que soit leur mode de fabrication[59], les silices amorphes synthétiques (SAS) sont généralement considérées comme biocompatibles[60]. Mais, une toxicité pulmonaire a été décrite chez l'animal[61] . De plus, il a été observé chez la souris que l'exposition répétée à la fumée de silice[62] pouvait entraîner une bio-persistance et une inflammation avec un potentiel pro-fibrogénique comparable à celui de la silice cristalline. Quelles peuvent être les conséquences de ces altérations physiologiques ?

Des signaux de danger émergents

Les voies respiratoires filtrent environ 8.000 à 9.000 litres d'air par jour contenant allergènes, agents pathogènes, produits chimiques et particules. Face à cette agression constante, le maintien de l'homéostasie (équilibre de fonctionnement) exige une fine régulation par trois acteurs majeurs : les cellules épithéliales pulmonaires, les macrophages et les cellules dendritiques.

Sur le plan immunologique, un « signal de danger » peut être défini comme tout

[57] *Éléments issus des déclarations des substances à l'état nanoparticulaire*, rapport d'étude 2015, Ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer.

[58] Utilisées dans un large éventail d'applications industrielles ou de produits de consommation courante (ex. dentifrices, cosmétiques, aliments).

[59] Par voie humide (pour obtenir les silices précipitées et gels de silice) ou par voie thermique (pour obtenir les silices pyrogénées).

[60] Classées « Generally Recognized As Safe » (GRAS) par la FDA.

[61] Elle se manifeste par une inflammation réversible et des dommages transitoires lors d'une exposition aiguë.

[62] 2,3 ou 7 mg/kg par inhalation intratrachéale une fois par semaine pendant trois semaines.

événement ou substance capable d'activer les cellules dendritiques et donc de déclencher une réponse immunitaire. Il vient en complément de l'antigène[63] pour confirmer la présence d'un contexte inflammatoire et donc la nécessité d'une réponse spécifique. D'une manière classique, les « signaux de danger » sont des motifs moléculaires associés à des agents pathogènes (PAMP[64]) ou des molécules endogènes libérées lors d'un stress cellulaire (DAMP[65]).

Nous posons l'hypothèse que les SAS pourraient être assimilées à des « signaux de danger » émergents, capables de modifier le microenvironnement cellulaire et d'exercer un effet adjuvant (co-stimulant) dans les pathologies respiratoires allergiques avec, pour conséquence, une augmentation de la réponse immunitaire aux allergènes inhalés.

Le projet de recherche : AllergoSil

Les nombreuses applications des SAS font que les travailleurs sont particulièrement exposés par voie respiratoire lors des différentes phases de production, qui comprennent notamment le transfert, l'échantillonnage, la pesée, la mise en suspension mais aussi le conditionnement, l'emballage, le stockage et le transport des produits. Les situations d'exposition professionnelle aux nanoparticules sont donc multiples.

Dans ce contexte, nous cherchons à mieux caractériser leurs effets sur la santé, notamment leur éventuel rôle d'adjuvant dans le déclenchement de réactions allergiques. On les soupçonne d'interagir avec des allergènes respiratoires, affectant potentiellement la réponse biologique, qualitativement ou quantitativement. Ainsi, la conformation de l'allergène pourrait être modifiée par cette interaction ou son internalisation favorisée selon un effet « cheval de Troie ».

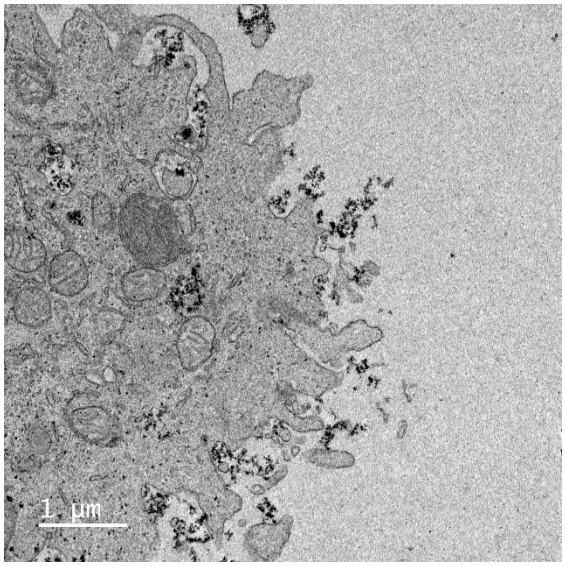

Illustration 15 : Cellule dendritique humaine traitée pendant quatre heures avec des nanoparticules de silice amorphe pyrogénées (image obtenue par microscopie électronique à transmission)

Ce mécanisme n'ayant été ni questionné ni détaillé jusqu'à présent, nous avons choisi pour cette étude l'allergène majoritaire du bouleau (Bet v 1) qui fait partie des espèces végétales à pollen pour lesquelles le risque allergique peut être considéré comme très élevé, principalement dans le nord de la France.

Méthodologie

Les effets des SAS (précipitées et pyrogénées) sont étudiés *in vitro* sur des cellules épithéliales pulmonaires, des macrophages et des cellules dendritiques d'origine humaine, dans des conditions d'expositions les plus pertinentes possibles. C'est une des originalités importantes de notre travail – la majeure partie des études précédentes ayant été conduites sur des cellules dendritiques d'origine murine.

Les interactions cellulaires, telles qu'elles sont définies par la compartimentation du poumon, sont prises en compte. Les modèles d'exposition aiguë et répétée de cellules épithéliales pulmonaires humaines ont été mis au point, de même que les premières

[63] Substance naturelle ou synthétique capable d'engendrer des anticorps.
[64] De l'anglais, « *pathogen-associated molecular patterns* ».
[65] De l'anglais, « *damage-associated molecular patterns* ».

expériences destinées à identifier les cytokines impliquées dans le dialogue entre les cellules immunitaires et les cellules épithéliales.

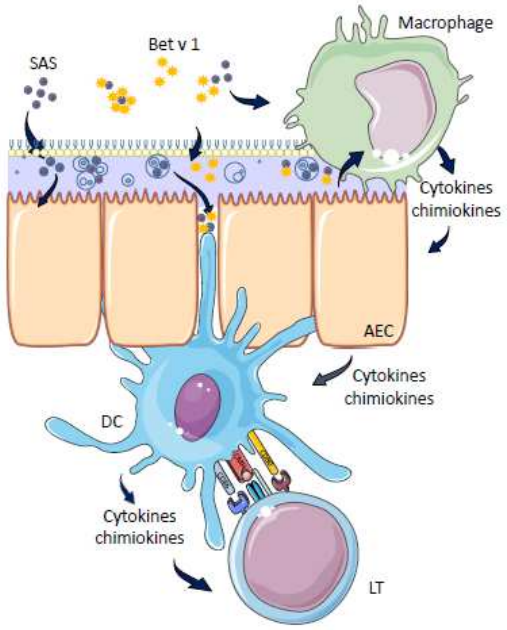

Illustration 16 : Les interactions cellulaires, telles qu'elles sont définies par la compartimentation du poumon, explorées dans le projet Allergosil (SAS : silice amorphe synthétique – DC : cellule dendritique – AEC : cellules épithéliales alvéolaires)

Résultats préliminaires

Nous avons pu montrer par des expériences de microscopie électronique à transmission que les nanoparticules de silice amorphe pyrogénées sont internalisées par les cellules dendritiques humaines dès 4h d'exposition. Les premières expériences de comparaison des effets des SAS précipitées et pyrogénées suggèrent qu'elles affectent différemment la viabilité et le phénotype des cellules dendritiques.

Publications :

Feray A*, Guillet É*, Szely N, Hullo M, Legrand FX, Brun E, Rabilloud T, Pallardy M, Biola-Vidamment A. Synthetic Amorphous Silica Nanoparticles Promote Human Dendritic Cell Maturation and CD4+ T-Lymphocyte Activation. Toxicol Sci. 2021 Dec 28;185(1):105-116.
DOI: 10.1093/toxsci/kfab120. Erratum in: Toxicol Sci. 2021 Nov 28; PMID: 34633463.
*** co-premiers auteurs**