



HAL
open science

Les effets des particules fines sur la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) dans les cellules pulmonaires

Yann Landkocz

► **To cite this version:**

Yann Landkocz. Les effets des particules fines sur la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) dans les cellules pulmonaires : Toxicité des particules atmosphériques issues de zones rurale, urbano-industrielle et portuaire et impact sur la transition épithélio-mésenchymateuse des cellules pulmonaires. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2023, 21, pp.15-17. anses-04229870

HAL Id: anses-04229870

<https://anses.hal.science/anses-04229870>

Submitted on 5 Oct 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Les effets des particules fines sur la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) dans les cellules pulmonaires

Toxicité des particules atmosphériques issues de zones rurale, urbano-industrielle et portuaire et impact sur la transition épithélio-mésenchymateuse des cellules pulmonaires

Yann LANDKOCZ, UCEIV, Chimie et Toxicologie des Emissions Atmosphériques, Université du Littoral Côte d'Opale, Dunkerque

Équipes partenaires : **Myriam Polette**, Pathologies Pulmonaires et Plasticité Cellulaire P3Cell, Inserm UMR S-1250, Université de Reims Champagne Ardennes – **Fabrice Cazier**, Centre Commun de Mesures, Université du Littoral-Côte d'Opale, Dunkerque – **Pierre Gosset**, Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille, Hôpital Saint-Vincent, Service d'anatomopathologie

Projet de recherche (en cours depuis 2019 - Durée : 36 mois prolongée à 48 mois en raison du Covid 19) – Financement ADEME : 199 k€ – Contact : yann.landkocz@univ-littoral.fr

Mots-clés : particule atmosphérique, poumon, appareil respiratoire, pollution atmosphérique, transition épithélio-mésenchymateuse, cancer, trafic, particule fine PM_{2.5}, stress oxydant, hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les sources d'émission de particules dans l'air sont variées, qu'elles soient naturelles ou anthropiques, associées à des sources domestiques ou industrielles. En France, la problématique de la pollution par les particules fines PM_{2.5} est récurrente dans plusieurs régions, parmi lesquelles la région Hauts-de-France.

Les Hauts-de-France

Dans cette région, les émissions de particules d'origine industrielle étaient évaluées à 4.700 tonnes en 2015³⁵. De plus, la position de la région au carrefour de l'Europe en fait un

espace très influencé par des sources d'émission en lien avec le trafic routier, avec près de 7.100 tonnes de poussières émises par an. La région compte aussi une activité portuaire importante avec Dunkerque³⁶ et Calais³⁷, deux villes parmi les plus touchées. Des travaux menés au laboratoire ont récemment montré que les émissions des bateaux à quai étaient susceptibles d'impacter les niveaux de particules fines (PM_{2.5}) et ultrafines (PM₁) avec une élévation de la concentration des niveaux en moyenne de 300% et 440% respectivement, sous le vent des émissions des bateaux.

Les caractéristiques physico-chimiques des particules dépendent de leur origine et de leur processus de formation. Les PM_{2.5} renferment ainsi une multitude d'espèces chimiques incluant des ions, des éléments majeurs et traces métalliques, une fraction carbonée incluant des composés organiques, parmi lesquels certains ne sont que peu étudiés alors qu'ils pourraient contribuer à expliquer les effets néfastes observés. Par exemple, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) de haut poids moléculaire, les phtalates ou les bisphénols sont connus pour leurs effets sur l'appareil respiratoire notamment chez les enfants ou les personnes âgées.

Les mécanismes d'action toxique des PM_{2.5}

Plusieurs mécanismes potentiels ont été proposés pour interpréter les effets néfastes des PM_{2.5} sur les poumons ; ils font intervenir le stress oxydant, les dommages à l'ADN, la mutagénicité, la formation de micronoyaux et la stimulation de la production de facteurs pro-inflammatoires. Les relations entre l'augmentation de la pollution particulaire et l'incidence des pathologies respiratoires comme l'asthme ou le cancer du poumon sont actuellement avérées. Des études ont montré que l'inflammation et le stress oxydant médiés

³⁵ Dreal, 2018.

³⁶ 3ème port français pour le trafic de marchandises.

³⁷ 2ème port européen pour le trafic de voyageurs et de marchandises « roll-on/roll-off ».

par les $PM_{2.5}$ peuvent participer à l'augmentation du nombre de cancers du poumon, associée à une morbidité et à une mortalité accrue.

Cependant, peu d'études font référence à certains mécanismes tardifs comme la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) qui est par ailleurs fréquemment associée aux pathologies comme la fibrose et impliquée dans la migration des cancers. Avec une survie estimée d'environ 15% seulement, le cancer broncho-pulmonaire est de mauvais pronostic. La compréhension des effets des $PM_{2.5}$ sur la santé nécessite donc d'étudier les mécanismes physiopathologiques et de toxicité potentiellement impliqués dans la relation de causalité décrite par les études épidémiologiques.

La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM)

La TEM désigne le passage de cellules épithéliales organisées vers un phénotype mésenchymateux désorganisé. Elle se compose de quatre étapes clés dont la perte de l'adhésion cellule-cellule ou l'augmentation de la migration et de l'invasion cellulaire.

En fonction du processus biologique dans lequel la TEM est active, celle-ci peut être catégorisée en 3 types définis³⁸. Outre la modification morphologique des cellules, ces critères couvrent certains marqueurs de surface ou spécifiques du cytosquelette ou des facteurs de transcription. Ainsi, il a été montré que des métaux, des hydrocarbures aromatiques polycycliques et des aldéhydes et cétones présents dans la fumée de tabac pouvaient induire une réorganisation du cytosquelette. Mais, bien peu d'études ont porté, à ce jour,

sur l'apparition de la TEM lors de l'exposition aux particules atmosphériques.



Illustration 12 : Le projet ToxTEM résumé (Margaux Cochard)

Le projet de recherche : ToxTEM

L'objectif du projet ToxTEM est d'étudier les effets de l'exposition aux $PM_{2.5}$ issues de zones contrastées (rurale, urbano-industrielle, portuaire ou sous influence du trafic routier) et l'apparition de la transition épithélio-mésenchymateuse dans les cellules pulmonaires humaines. Il s'agit de :

1. Étudier la composition physico-chimique de $PM_{2.5}$ collectées sous influence urbaine, industrielle, portuaire et du trafic routier ;
2. Déterminer la toxicité de ces particules en s'appuyant sur des indicateurs cellulaires ;
3. Étudier le mécanisme de TEM sur des cellules pulmonaires exposées de façon aiguë ou sub-chronique à ces particules ;
4. Identifier l'impact de l'exposition aux particules atmosphériques $PM_{2.5}$ sur des cellules primaires humaines.

Méthodologie

Des $PM_{2.5}$ ont été prélevées en région Hauts-de-France, dans l'agglomération de Dunkerque pour le site de typologie industrielle, à Calais pour le site de typologie portuaire, et à Lille et à Roubaix pour les sites de typologie urbaine et trafic routier, à l'aide de préleveurs haut débit.

³⁸ On retrouve les mécanismes de la TEM lors du développement embryonnaire (TEM de type 1), des processus de cicatrisation et de fibrose (TEM de type 2) mais aussi lors du développement tumoral (TEM de type 3).

En plus de l'étude de la composition en carbone organique/carbone élémentaire, en HAP et n-alcane, la caractérisation des PM_{2.5} ciblait également des espèces comme les dibenzopyrènes, les HAPs nitrés et oxygénés³⁹, mais aussi les phtalates et les bisphénols.

Pour les études de toxicité, des extraits organiques et hydrosolubles de PM_{2.5} ont été réalisés. Les cellules épithéliales bronchiques Beas-2B et avéolaire A549 ont ensuite été exposés à ces extraits de PM_{2.5} afin d'évaluer la cytotoxicité, la réponse inflammatoire, la métabolisation des xénobiotiques et la réponse anti-oxydante.

Afin de déterminer les effets des PM_{2.5} sur le remodelage et la TEM, une étude des marqueurs comme les cadhérines E et N, ou la vimentine sera réalisée après exposition aux extraits. Des essais de migration en chambre de Boyden ou de réparation de blessure seront également réalisés. Enfin, des analyses statistiques multivariées viseront à identifier les relations entre caractéristiques physico-chimiques des PM_{2.5} et les effets induits : autant d'informations utiles pour prédire le potentiel toxique des particules, mais aussi pour l'identification de nouveaux biomarqueurs faisant le lien entre la pollution atmosphérique et le risque de cancer, notamment broncho-pulmonaire.

Publications :

Margaux Cochard, Frédéric Ledoux and Yann Landkocz (2020). « Atmospheric fine particulate matter and epithelial mesenchymal transition in pulmonary cells: state of the art and critical review of the *in vitro* studies » *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B : Critical Reviews* 23 (7) <https://doi.org/10.1080/10937404.2020.1816238>

³⁹ Ces HAPs peuvent montrer une toxicité supérieure à celle du B(a)P ou des HAPs dont ils dérivent.