



Journées annuelles du GDR NaMasTE 2023

Nanomatériaux Manufacturés, Toxicologie, Écotoxicologie et Risques : vers un développement maîtrisé

Digitéo Saclay - CEA Saclay, RD 306, 91191 Gif-sur-Yvette

Jeudi 23 novembre 2023	
8h30-9h	Accueil café
9h-12h30	Session 1
9h-10h	Introduction & présentation des axes : rappel des objectifs et des enjeux E. Flahaut
	Présentation des actions du GDR pour l'année 1, A. Bencsik et C. Chanéac
10h-10h20 Animateur : E. Flahaut	Conf. invitée Axe 1 : José Maria Navas , INIA, Madrid <i>The applicability to nanomaterials of OECD approaches for the testing and assessment of chemicals</i>
10h20-10h40	Pause-café
10h40-11h Animatrice : C. Santaella	Conf. invitée Axe 2 : Astrid Avellan , GET, Toulouse <i>Manipulating nanomaterials' reactivity at the sol-plant-atmosphere interfaces for an improved fertilization</i>
11h-11h20 Animatrice : C. Santaella	Conf. invitée Axe 3 : Simon Clavaguera , CEA-Liten, Grenoble <i>Operationalization of the Safe-and-Sustainable-by-Design framework through plastics and multi-material composites case studies</i>
11h20-12h30	Table ronde : C. Santaella, E. Flahaut, A. Bencsik, C. Chapel, C. Chanéac
12h30-14h00	Déjeuner
14h-16h	Session 2, présenté par C. Chapel
14h00 – 14h20 Comm. orale Axe 1	Valérie Fessard , ANSES <i>Nouvelles approches méthodologiques (NAMs) pour l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux : Présentation du projet NAMS4NANO</i>
14h20 – 14h40 Comm. orale Axe 3	Lauris Evariste , Lab. d'écologie fonctionnelle et environnement, Toulouse <i>Environmental impact of graphene-based materials (GBMs) towards freshwater environments: 10 years of Graphene Flagship</i>
14h40 – 15h00 Comm. orale Axe 3	Frédéric Cosnier , Institut National de Recherche et Sécurité (INRS) <i>Inflammation pulmonaire et nanoparticules inhalées : l'influence de la surface pulmonaire retenue.</i>
15h00 – 15h20 Comm. orale Axe 3	Alberto Palazzolo , SCBM, CEA Paris Saclay <i>Synthesis of radiolabeled micro/nanoparticles of plastics for exploring their in vitro and in vivo fates</i>
15h20 – 15h40 Comm. orale Axe 3	Carole Seidel , INRS, Vandoeuvre lès Nancy <i>Toxicité pulmonaire des nanotubes de carbone</i>
15h40 – 15h50 Comm. Flash Axe 3	Anna Bencsik , ANSES, Lyon <i>Effet pro-Alzheimer d'une exposition des neurones aux nanoparticules de TiO2 ou de noir de carbone.</i>
15h50 – 16h00 Comm. Flash Axe 1	Safaa Mawas , Université Paris Cité, BFA, UMR 8251, CNRS <i>Toxicological assessment of co-exposure to microplastics and benzo-a-pyrene in vitro using a 3D model of the human bronchial epithelium</i>
16h - 18h	Session Posters et discussions autour d'un café
18h – 19h	Réunion Bureau
19h	Départ pour le dîner Adresse : Le Gramophone, 27 Bd Dubreuil, 91400 Orsay https://le-gramophone-restaurant-orsay.eatbu.com/?lang=fr

Vendredi 24 novembre 2023	
8h30-9h	Accueil - café
9h-9h30	Informations sur les Financements Européens Nicolas Auge , Direction de la Recherche Fondamentale, CEA
9h30-11h	Session 3 : Safe(r) by design , présentée par C. Santaella et A. Avellan
9h30 – 10h00	Communications orales invitées - Jérôme Rose , CEREGE, Aix-en-Provence
10h00 – 10h30	<i>Nanomatériaux safer by design: retour d'expériences du LABEX SERENADE</i> - Roland Hischier , EMPA Technology & Society Laboratory, St. Gallen, Suisse
10h30 – 11h00	<i>Analyse du cycle de vie - méthode choisie pour la dimension environnementale dans le cadre SSbD</i> - Table ronde avec les participants, animée par C. Santaella, A. Avellan
11h-11h15	Pause-café
11h15-12h45	Session 4 : micro/nanoplastiques , présentée par A. Bencsik et M. Detcheverry
11h15 – 11h35	Communications orales invitées - Jean-Philippe Renault , Iramis/Nimbe/Lions Intervenant CEA réseau PLASTnet
11h35 – 11h55	- Stéphanie Reynaud , Université de Pau Intervenante du GDR Océan : " <i>polymères et Océans</i> " à " <i>Plastiques, Environnement et Santé</i> ", un GDR qui s'intéresse notamment au micro- et nanoplastiques dans leurs milieux
11h55 – 12h15	- Christophe Chassenieux , IMMM, Le Mans Université Intervenant du GDR DUMBIO : <i>Fate of polystyrene and polyethylene nanoplastics exposed to UV in water</i>
12h15 – 12h45	- Table ronde avec les participants animée par A. Bencsik, M. Detcheverry et C. Chanéac
12h45-13h15	Débriefing et objectifs pour l'année 2
13h15-14h15	Déjeuner / Départs
14h30-15h30	Réunion du COPIL



Booklet des abstracts
Communications orales

Nouvelles approches méthodologiques (NAMs) pour l'évaluation des risques liés aux nanomatériaux : Présentation du projet NAMS4NANO

Fessard Valérie¹, Haase Andrea², Cubadda Francesco³, Mast Jan⁴, van der Zande Meike⁵, Oomen Agnes⁶, Gutleb Arno⁷, Escher Sylvia⁸, Yeo Calvin⁹, Bremer-Hoffmann Susanne¹⁰.

¹ Laboratoire de Fougères, unité Toxicologie des contaminants, Fougères, France; ² German Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Department of Chemical and Product Safety, Berlin, Germany; ³ Istituto Superiore di Sanità - National Institute of Health (ISS), Rome, Italy; ⁴ Sciensano, Brussels, Belgium; ⁵ Food Safety Research, Wageningen Research Foundation (WFSR); ⁶ National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands; ⁷ Luxembourg Institute of Science and Technology (LIST); ⁸ Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine (ITEM); ⁹ Singapore Food Agency (SFA); ¹⁰ European Commission, Joint Research Centre (JRC), Ispra, Italy

E-mail : valerie.fessard@anses.fr

Les NAMs couvrent les méthodes *in silico*, *in chemico* et *in vitro*, y compris le criblage à haut débit ou les méthodes à haut contenu (Schmeisser et al., 2023). Elles se distinguent des tests toxicologiques sur animaux par l'utilisation de modèles humains *in vitro* et par la recherche des mécanismes de toxicité. Pour les nanomatériaux (NM), l'EFSA s'oriente vers des approches intégratives pour l'évaluation des risques prenant en compte les spécificités de l'échelle nanométrique (EFSA, 2021a et b). Les NAM semblent particulièrement utiles pour faire face au grand nombre de variantes des NMs et devraient permettre de générer des hypothèses et d'améliorer la compréhension mécaniste des processus à l'échelle nanométrique. Cependant, dans la majorité des cas, l'application réglementaire des NAMs reste difficile car la validation des méthodes n'est que parcellaire. De plus, des défis supplémentaires liés à l'utilisation de NMs, tels que stabilité de la dispersion, dosimétrie, agglomération, dissolution, transformations dans les environnements biologiques et interférences potentielles dans les essais, ne favorisent pas la mise en place de la validation.

Le projet NAMS4NANO récemment financé par l'EFSA se divise en 3 lots. Dans le lot 1, il s'agit de faire un examen approfondi des NAMs potentiellement utiles pour l'évaluation des risques dans le secteur des denrées alimentaires et des aliments pour animaux. Les NAMs actuellement disponibles pour les NMs ont été passés en revue et un système de qualification pour évaluer leur maturité réglementaire est en cours d'élaboration. Dans une première recherche, 146 NAMs ont été inclus, mais à quelques exceptions près, la plupart d'entre eux n'ont pas encore été validés. Néanmoins, ils pourraient déjà s'avérer pertinents et fiables pour l'évaluation des risques, en particulier dans le cadre d'approches intégrées. Certains de ces NAMs seront appliqués dans des études de cas d'évaluation des risques nanospécifiques (Lot 2) et d'autres feront l'objet d'études de cas méthodologiques (Lot 3). Dans le lot 2, 5 nanomatériaux utilisés dans diverses applications en lien avec les activités de l'EFSA seront étudiés : oxyde de zinc, silices amorphes, oxydes de fer, argent et oxyde de cuivre. Dans le lot 3, 5 études de cas méthodologiques pour répondre à certains défis seront étudiés. Deux portent sur des nanomatériaux complexes : l'un sur un nanocarrier pour des substances actives de type pesticides et l'autre sur des nanofibres. Les 2 suivants portent respectivement sur la simulation de la transformation le long du tractus gastrointestinal et sur l'utilisation de modèles d'inflammation de la barrière intestinale. Enfin, le dernier s'intéresse aux modèles *in vitro* d'organismes entiers.

Références :

Schmeisser et al. (2023): *New approach methodologies in human regulatory toxicology - Not if, but how and when!* *Environ Int* 178, 108082. DOI: 10.1016/j.envint.2023.108082

EFSA Scientific Committee 2021a, *Guidance on risk assessment of nanomaterials to be applied in the food and feed chain: human and animal health*, DOI: 10.2903/j.efsa.2021.6768



Environmental impact of graphene-based materials (GBMs) towards freshwater environments: 10 years of Graphene Flagship

Lauris Evariste¹, Laura Lagier¹, Antoine Mottier¹, Marion Garacci¹, Paul Braylé¹, Jérôme Silvestre¹,

Emmanuel Flahaut², Maialen Barret¹, Eric Pinelli¹, Florence Mouchet¹, Laury Gauthier¹.

¹ Laboratoire d'écologie fonctionnelle et environnement – CNRS:UMR5245 – ENSAT, Avenue de l'Agrobiopôle, F-31326 Castanet-Tolosan, France; ² CIRIMAT – CNRS: UMR5085, 118 Route de Narbonne, 31062 Toulouse, France

E-mail de l'oratrice ou orateur : lauris.evariste@toulouse-inp.fr

Due to their unique properties, the production of graphene-based nanomaterials (GBMs) is growing worldwide to develop new applications. The Graphene Flagship project, launched in 2013 and supported by the European Commission's Horizon 2020 funding aimed to bring together academic and industrial researchers to take graphene from the realm of academic laboratories into European society in 10 years. Among scientific considerations, the Health and Environment Work Package (WP4) was dedicated to the evaluation of the safety profile of graphene and related materials (GRMs) with regard to health and the environment. In this context, our research group was involved in the evaluation of the ecotoxic potential of GBMs towards aquatic environments as these materials may reach these ecosystems at any stage of their life cycle. Over the years, the considerations were focusing on 1) dose-metrics problematics, 2) the role of material oxygen content on toxicity, 3) to evaluate the impacts towards organisms from lower trophic levels, 4) interactive effects with other contaminants and 5) to evaluate the toxic effects of GBMs-containing products. For this purpose, the studies conducted covered a wide range of approaches and biological models through the use of standardized *in vitro* or *in vivo* tests to microcosm systems. The aim of this presentation is to summarize advances in this field and to present the "safer by design" approaches proposed.



Inflammation pulmonaire et nanoparticules inhalées : l'influence de la surface pulmonaire retenue

Frédéric Cosnier, Carole Seidel, Sébastien Bau, Laurent Gaté

Institut National de Recherche et de Sécurité, rue du Morvan, CS 60027, 54519 Vandoeuvre les Nancy Cedex, France

frédéric.cosnier@inrs.fr

L'INRS a développé le dispositif NanoTIREx [1], un système destiné à étudier la toxicologie des nanoaérosols par inhalation. Seize campagnes d'expositions subaiguës (1 mois) ont été menées au cours de la dernière décennie avec divers types d'aérosols issus de différentes poudres, présentant des distributions de tailles et des concentrations variées. L'objectif majeur de ces recherches était d'établir des liens entre certaines propriétés physicochimiques des nanomatériaux (NM) et les événements clés régissant les voies toxicologiques menant à des effets indésirables, en particulier au niveau pulmonaire.

Les investigations ont notamment porté sur la relation entre l'inflammation, mesurée grâce à l'influx de polynucléaires neutrophiles (% PMN) dans le lavage bronchoalvéolaire pulmonaire, et la surface pulmonaire de NM déposée (ou retenue) après l'inhalation chez le rat. Trois classes de NM ont été examinées : les dioxydes de titane (TiO₂) et les noirs de carbone (CB) en tant que particules peu solubles de faible toxicité (PSLT) et les nanotubes de carbone multi-parois (MWCNT). Des temps de récupération post-exposition courts et longs (immédiatement et jusqu'à plus de 6 mois après l'exposition) nous ont permis d'examiner l'inflammation aiguë et chronique.

Les résultats obtenus ont été comparés à ceux issus de près de 30 articles rigoureusement sélectionnés. Ces articles devaient rapporter les informations suivantes :

- Le mode d'exposition (corps entier, oro-nasale).
- La durée d'exposition (aiguë, subaiguë, subchronique).
- Les résultats concernant le %PMN dans le BALF après au moins un temps post-exposition (ou les données brutes permettant dans le calculer).
- Les données sur la charge pulmonaire et la méthodologie de mesure, ou à défaut les caractéristiques des aérosols et les données sur les animaux utilisés (souche, sexe, biométrie) pour permettre le calcul des charges pulmonaires en utilisant le modèle de dosimétrie MPPD (Multiple-Path Particle Dosimetry Model).
- Les caractéristiques de la poudre utilisée (diamètre, composition chimique, pureté, forme cristallographique, surface spécifique).

Il a été mis en évidence une relation entre le %PMN et la surface particulaire retenue (mesurée ou estimée) dans le poumon à la fois à court terme et à long terme [2]. Selon la classe de NM considérée, et parfois en fonction de la durée de l'exposition, cette relation prend la forme d'une sigmoïde unique et indépendante de la période post-exposition. Sur la base de la surface retenue, les MWCNT longs et épais, quelques centaines de nm de long avec un facteur de forme supérieur à 25, sont plus inflammogènes que les PSLT ; une surface retenue de 5 cm² / g de poumon étant suffisante pour déclencher une réponse inflammatoire (à 6% de PMN) alors qu'une dose de 150 cm² / g de poumon est nécessaire pour les PSLT.

Ces résultats soulignent l'importance de considérer les doses déposées plutôt que les concentrations inhalées pour évaluer les effets toxiques des NM. La surface déposée pourrait même constituer la métrique la plus pertinente pour catégoriser à la fois les NM et les matériaux micrométriques par classe de danger. A terme, une mesure directe dans le poumon (et le recours à l'animal) ne serait plus forcément nécessaire. En effet, la surface retenue pourrait être estimée de manière alternative à partir de la mesure de surface spécifique (analyse BET) de la poudre et d'un modèle de dosimétrie (MPPD) en utilisant les paramètres de l'aérosol, déterminés de manière rigoureuse selon une stratégie de caractérisation de l'aérosol bien définie.

1. Cosnier, F., et al., *Design and Characterization of an Inhalation System to Expose Rodents to Nanoaerosols. Aerosol and Air Quality Research*, 2016. 16(12): p. 2989-3000.

2. Cosnier, F., et al., *Retained particle surface area dose drives inflammation in rat lungs following acute, subacute, and subchronic inhalation of nanomaterials. Particle and Fibre Toxicology*, 2021. 18(1): 29.

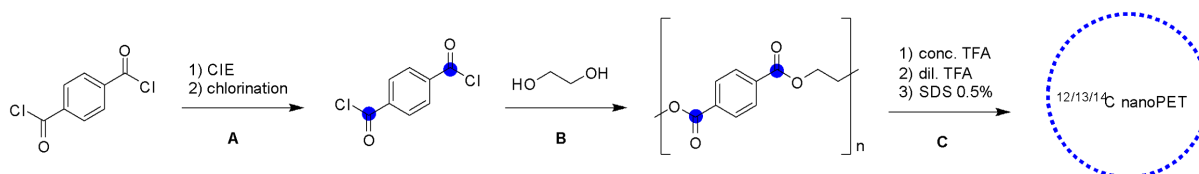
Synthesis of radiolabeled micro/nanoparticles of plastics for exploring their *in vitro* and *in vivo* fates

Alberto Palazzolo,¹ Antoine Sallustrau¹

¹Université Paris Saclay, CEA, SCBM, DMTS, 91191 Gif-sur-Yvette, France

alberto.palazzolo@cea.fr

Since the beginning of the 20th century with the discovery of bakelite by Belgian chemist Léo Bakeland, plastic has become an everyday product of fundamental importance in almost every sector of human activity. It has been calculated that from 1950 to nowadays roughly 9.2 billion tons of plastic have been produced with 400 million tons only in 2020.¹ Most of the produced plastic reaches the environment due to litter's mismanagement or accidental spilling raising concerns about its effect on human and wildlife health. Recent studies have shown that plastics can be found in almost everyday food and beverage like bottled water,² tap water,³ seafood,⁴ beer and sea salt.⁵ Under the effect of external stimuli such as UV light, mechanical abrasion or water plastic can degrade into smaller components namely micro and nanoparticles (MPs and NPLs respectively) which toxicity is under intense study.⁶ The vast majority of methods reported for tracking the eventual effect of micro and nanoplastics rely on the use of fluorophores or dyes.⁷ It is arguable that both approaches might alter the properties of the investigated particles and that they need high concentration of substrates to give satisfactory results. On the other hand, because of their globally unaltered structure, radiolabeled entities are known as gold standards for pharmaceutical adsorption, distribution, metabolism and elimination (ADME). In this context, we propose to synthesize ¹⁴C and ³H labelled MPs and NPLs to investigate their *in vitro* and *in vivo* behavior. At first, we focused on studying poly ethylene terephthalate (PET) which is ubiquitous in the environment being the major component of plastic bottles. By using known methods we have been able to produce ¹²C nanoparticles of PET and we are currently synthesizing their ¹⁴C analogues.



Scheme 1 Chosen strategy for the synthesis of PET NPLs. A) Labelling of terephthaloyl chloride to give the acid which is chlorinated back. B) Polymerization with ethylene glycol. C) Nanoprecipitation of the polymer.

¹<https://www.oecd.org/environment/plastic-pollution-is-growing-relentlessly-as-waste-management-and-recycling-fall-short.htm>

² J. Zhang, M. Peng, E. Lian, L. Xia, A. G. Asimakopoulos, S. Luo, L. Wang, *Environ. Sci. Technol.* **2023**, *57*, 8365–8372.

³ M. Pivokonsky, L. Cermakova, K. Novotna, P. Peer, T. Cajthaml, V. Janda, *Science of The Total Environment* **2018**, *643*, 1644–1651.

⁴ M. Smith, D. C. Love, C. M. Rochman, R. A. Neff, *Current Environmental Health Reports* **2018**, *5*, 375–386.

⁵ M. Kosuth, S. A. Mason, E. V. Wattenberg, *PLOS ONE* **2018**, *13*, e0194970.

⁶ a) K.-W. Lee, W. J. Shim, O. Y. Kwon, J.-H. Kang, *Environ. Sci. Technol.* **2013**, *47*, 11278–11283. b) K. Mattsson, E. V. Johnson, A. Malmendal, S. Linse, L.-A. Hansson, T. Cedervall, *Scientific Reports* **2017**, *7*, 11452. c) C. Q. Yong, S. Valiyaveetil, B. L. Tang, *International Journal of Environmental Research and Public Health* **2020**, *17*, 5. d) T. Kögel, Ø. Bjørøy, B. Toto, A. M. Bienfait, M. Sanden, *Science of The Total Environment* **2020**, *709*, 136050. e) A. Banerjee, W. L. Shelver, *Science of The Total Environment* **2021**, *755*, 1425. f) H. Gong, R. Li, F. Li, X. Guo, L. Xu, L. Gan, M. Yan, J. Wang, *Journal of Hazardous Materials* **2023**, *443*, 130266.

⁷ a) D. Cassano, R. La Spina, J. Ponti, I. Bianchi, D. Gilliland, *ACS Appl. Nano Mater.* **2021**, *4*, 1551–1557. b) W. S. Lee, H. Kim, Y. Sim, T. Kang, J. Jeong, *ACS Omega* **2022**, *7*, 2467–2473. c) S. A. Krovi, M. M. Moreno Caffaro, S. Aravamudhan, N. P. Mortensen, L. M. Johnson, *Nanomaterials* **2022**, *12*, 2699. d) P. L. F. Proença, L. B. Carvalho, E. V. R. Campos, L. F. Fraceto, *Advances in Colloid and Interface Science* **2022**, *305*, 102695.



Toxicité pulmonaire des nanotubes de carbone

Carole Seidel¹, Sylvie Sébillaud¹, Christian Darne¹, Frédéric Cosnier¹, Laurent Gaté¹

¹ Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS), Dept Toxicologie et Biométrie, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

E-mail de l'oratrice ou orateur : carole.seidel@inrs.fr

Les nanotubes de carbone (NTC) entrent aujourd'hui dans la composition de nombreux produits de la vie quotidienne, et leur utilisation dans les batteries des voitures électriques ou objets électroniques conduit à une augmentation de leur manipulation. Néanmoins, leur inhalation peut conduire à des effets délétères sur la santé des salariés. Ainsi, le Centre International de Recherche sur le Cancer a classé un NTC multi-parois comme « cancérogène possible pour l'homme » (2B) ; par ailleurs, il a été proposé au comité d'évaluation des risques de l'ECHA de classer toutes les fibres incluant les nanotubes dont la longueur est supérieure à 5 µm et le rapport longueur:diamètre d'au moins 3:1 comme cancérogènes supposés (1B). Cependant, nous avons observé au travers de nos études, que des NTC multi-parois courts et fins, qui ne remplissent pas les critères de dimensions évoqués ci-dessus, peuvent également provoquer des effets néfastes. *In vivo*, nous avons observé une inflammation pulmonaire persistante et des changements hyperplasiques suite à l'exposition par instillation intratrachéale de rats femelles Sprague Dawley déficients pour p53 (OGM). Et *in vitro*, le traitement de cellules épithéliales nous a permis de mettre en évidence la transition épithélio-mésenchymateuse au travers de la modification de la morphologie cellulaire et de l'expression génique.

Effet pro-Alzheimer d'une exposition des neurones aux nanoparticules de TiO₂ ou de noir de carbone

A Bencsik¹, L Ribeiro^{2,3}, M Pietri^{2,3}, H Ardila-Osorio^{2,3}, A Baudry^{2,3}, C Bizingre^{2,3}, Z Arellano-Anaya^{2,3}, A-M Haeberlé⁴, N Gadot⁵, S Boland⁶, S Devineau⁶, Y Bailly⁴, B Schneider^{2,3}

¹ Université Lyon 1 ANSES Lyon ; ² INSERM UMR-S 1124, Paris ; ³ Université Paris Cité, UMR-S 1124, Paris ; ⁴ CNRS UPR 3212, Université de Strasbourg, Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Strasbourg ; ⁵ Plateforme anatomopathologie recherche, Université Lyon 1, INSERM 1052, CNRS 5286, Centre Léon Bérard, CRCL, Lyon ; ⁶ Université Paris Cité, Unité de Biologie Fonctionnelle et Adaptative, CNRS UMR 8251, Paris

anna.bencsik@anses.fr; benoit.schneider@parisdescartes.fr

Par leur réactivité biologique et leur facilité à franchir la barrière hémato-encéphalique, certaines nanoparticules (NPs) sont soupçonnées de jouer un rôle dans l'incidence croissante des maladies neurodégénératives. Les NPs incriminées sont les particules ultrafines en suspension dans l'air, principalement constituées de matériaux carbonés, mais aussi des NPs manufacturées, comme les NPs de dioxyde de titane (TiO₂) utilisées dans les industries alimentaire et cosmétique ou les NPs de noir de carbone (CB) utilisées dans le caoutchouc et comme pigment noir. Ces NPs ont un potentiel neurotoxique, mais les mécanismes par lesquels elles affectent l'homéostasie neuronale sont inconnus.

Pour tester si l'implication des NPs de TiO₂ et CB dans la maladie d'Alzheimer est associée à une perturbation de voies de signalisation qui régulent l'homéostasie des fonctions neuronales, nous avons exploité la lignée neuronale murine 1C11 exposée aux NPs de TiO₂ ou de CB, et des souris C57Bl/6J injectées par voie intracérébrale avec des NPs de TiO₂.

Dans les cellules neuronales 1C11, nous montrons que les NPs de TiO₂ et de CB interagissent à la surface des cellules avec un récepteur bien connu pour son implication dans un ensemble de maladies neurodégénératives amyloïdes, la protéine prion cellulaire PrP^C. L'interaction NPs/PrP^C stimule de façon excessive la fonction de signalisation de la PrP^C, induisant l'activation soutenue de la NADPH oxydase et la surproduction subséquente d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), ce qui altère l'équilibre redox des neurones. L'interaction des NPs de TiO₂ ou de CB avec la PrP^C déstabilise aussi l'axe de signalisation PDK1-TACE ayant pour conséquence (i) l'accumulation des récepteurs au TNF α (TNFR) à la membrane plasmique et une augmentation de vulnérabilité des neurones exposés aux NPs au stress inflammatoire TNF α , et (ii) la surproduction de peptides amyloïdes A β 40/42 neurotoxiques par les β - et γ -sécrétases. La dérégulation de la voie PrP^C-PDK1-TACE se produit vraisemblablement *in vivo* comme l'atteste l'accumulation de TNFR à la surface de plusieurs groupes de neurones dans le cerveau de souris injectées avec des NPs de TiO₂.

Pour conclure, cette étude fournit de nouvelles informations mécanistiques sur la façon dont l'exposition humaine à certaines NPs manufacturées et environnementales peut prédisposer aux maladies neurodégénératives.

Référence : Ribeiro LW *et al.* Titanium dioxide and carbon black nanoparticles disrupt neuronal homeostasis via excessive activation of cellular prion protein signaling. *Part Fibre Toxicol.* 2022 Jul 15;19(1):48. doi: 10.1186/s12989-022-00490-x. PMID: 35840975; PMCID: PMC9284759.

Toxicological assessment of co-exposure to microplastics and benzo-a-pyrene *in vitro* using a 3D model of the human bronchial epithelium

Safaa Mawas¹, Dorian Miremont¹, Linh Chi Bui¹, Justine Renault¹, Charlotte Izabelle², Stéphanie Devineau¹, Sonja Boland¹

¹ *Unité de Biologie Fonctionnelle et Adaptative, UMR 8251 CNRS, Université Paris Cité ;*

² *Cellular and Molecular Imaging Platform, US25 Inserm-3612 CNRS, Université Paris Cité*

E-mail de l'oratrice ou orateur : safaa.mawas@etu.u-paris.fr

The increase in the prevalence of respiratory diseases over the last few decades has raised questions about the impact of environmental factors on the airways. Microplastics (MPs) have been among the emerging pollutants that have received serious attention, as they have been detected in indoor and outdoor air. Regarding their effect on the respiratory tract, studies have shown that MPs can cause inflammation, oxidative stress and lung injuries in mice¹. Microplastics may also act as carriers of airborne pollutants, like polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). The aim of our study is to perform a toxicological assessment of MPs and a PAH model, benzo-a-pyrene (BaP) alone or in combination. To evaluate this, we developed an *in vitro* 3D model of the human bronchial epithelium, using air-liquid interface (ALI) grown Calu-3 bronchial epithelial cell line². Procedures to quantify BaP and to expose cells were developed. Then we assessed the toxicity of BaP on Calu-3 ALI (3D) or submerged (2D) cultures for 24h. No effects on the barrier integrity (TEER, Lucifer Yellow assay) and cell viability (AlamarBlue assay) were observed on ALI cultures at the tested concentrations. Interestingly, 3D cultures were more resistant to BaP exposure, as mRNA biomarkers of BaP toxicity were increased in submerged but not ALI cultures at the same concentrations of BaP. We also evaluated the possibility of internalization of polystyrene (PS, 310 nm) and polyethylene terephthalate (PET, 70 nm) by Calu-3 cultures using transmission electron microscopy and found that Calu-3 cells can internalize PS and PET MPs without inducing loss of viability or barrier integrity. We are currently developing the coating of MPs with BaP to investigate the toxicokinetic of BaP associated with MPs. This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under grant agreement No 965367 (PlasticsFatE).

Références :

1. Woo, J.-H. et al. Polypropylene nanoplastic exposure leads to lung inflammation through p38-mediated NF- κ B pathway due to mitochondrial damage. *Part. Fibre Toxicol.* **20**, 2 (2023).
2. Sanchez-Guzman, D. et al. Long-term evolution of the epithelial cell secretome in preclinical 3D models of the human bronchial epithelium. *Sci. Rep.* **11**, 6621 (2021).



Booklet des abstracts

Poster



Pollutions irréversibles : la formation de composés non intentionnels dans les fibres textiles synthétiques lors du vieillissement, un frein au recyclage

Sarah PERSON¹, Jean Philippe RENAULT¹, Béatrice TOUCHELAY², Stéphanie DEVINEAU^{1,3},

¹ Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, NIMBE, 91191 Gif Sur Yvette, France; ² Université de Lille, CNRS, IRHIS, 59650 Villeneuve-d'Ascq; ³ Université Paris Cité, CNRS, BFA, 75013 Paris, France,

E-mail de l'oratrice ou orateur : sarah.person@cea.fr

Abstract :

La production de thermoplastiques à base de pétrole génère plus de 350 millions de tonnes de déchets par an. La quantité massive de déchets générés, la limitation des ressources en matières fossiles et la réduction des émissions de CO₂ rendent indispensable leur recyclage.[1] Notre capacité à recycler les plastiques est toutefois limitée par l'apparition de composés non voulus (CNV) lors de la transformation et du vieillissement des matériaux à recycler.[2] Les CNV constituent également une source potentielle de toxicité des micro- et nanoplastiques qui sont générés par la lente dégradation des déchets plastiques dans l'environnement.

L'objectif de ce projet est d'étudier la formation des CNV dans les fibres textiles synthétiques au cours du vieillissement et d'évaluer leur impact sur la recyclabilité des plastiques. La composition chimique des fibres synthétiques (polyéthylène, polypropylène) n'est pas constante au cours du temps. Elle dépend de l'évolution des procédés industriels de fabrication et des additifs utilisés, dont certaines substances toxiques désormais interdites. Par ailleurs, les processus conduisant à la formation des CNV dans la matrice polymère ne sont actuellement pas compris. Ce projet s'appuie d'une part sur l'étude historique de fibres synthétiques vieilles naturellement et d'autre part sur l'étude expérimentale de la formation de CNV par vieillissement accéléré. L'approche historique présentée dans ce poster vise à identifier les formulations anciennes et les additifs qui ont été utilisés. Elle se base sur l'étude d'archives industrielles et d'échantillons de textiles synthétiques vieillis naturellement depuis les années 1950. L'analyse historique et chimique de ces échantillons datés nous permettra de mieux comprendre les mécanismes de formation des CNV et de déterminer si ces derniers constituent un frein au recyclage des textiles synthétiques en tenant compte de l'évolution temporelle de la composition des textiles industriels au XX^e s.

Références :

[1] Jankowska, E., Gorman, M. R. & Frischmann, C. J. Transforming the Plastic Production System Presents Opportunities to Tackle the Climate Crisis. *Sustainability* 14, 1–18 (2022)

[2] Wiesinger, H., Wang, Z. & Hellweg, S. Deep Dive into Plastic Monomers, Additives, and Processing Aids. *Environ. Sci. Technol.* 55, 9339–9351 (2021)

Les nanoparticules de TiO₂ dans les crèmes solaires et leur répercussion sur les océans.

Thallinger Delphine¹, Labille Jerome¹, Boudenne Jean-Luc², Lefrançois Christel³, Besseau Laurence⁴.

¹Aix-Marseille University, CNRS, IRD, INRAe, Coll. France, CEREGE, Aix-en-Provence, France ; ²Aix Marseille Univ, CNRS, LCE, Marseille, France ; ³LIENSs UMR 7266- CNRS/ La Rochelle Université, 2 rue Olympe de Gouges 17000 La Rochelle, France ; ⁴Sorbonne Université, CNRS, Biologie Intégrative des Organismes Marins (BIOM), Banyuls-sur-Mer, France

E-mail de l'oratrice ou orateur : thallinger@cerege.fr

Les nanoparticules de TiO₂ manufacturées sont largement utilisées dans les protections solaires pour leur propriété de bloqueurs des rayons UV. Le risque environnemental associé à ces nanomatériaux manufacturés dépend fortement de leur concentration, de leur état d'agrégation de la chimie de leur surface [1-2] et des autres ingrédients associés dans la formulation. L'étude de risque des filtres UV se doit de prendre en compte le cycle de vie du produit, depuis la formulation de la crème jusqu'à l'après usage, afin de mieux appréhender la formation des sous-produits déversés dans l'environnement [3-4], le risque d'exposition pour les organismes aquatiques et leur écotoxicité.

Une crème solaire, d'émulsion huile dans eau et contenant des filtres UV organiques ainsi qu'un filtre UV minéral hydrophile (nano-TiO₂@SiO₂) et un filtre UV minéral hydrophobe (nano-TiO₂@a. stéarique) a été formulée au laboratoire. Afin de discriminer l'impact environnemental de chacun de ces filtres, la crème a été déclinée en plusieurs versions : complète, TiO₂ hydrophile uniquement, TiO₂ hydrophobe uniquement et sans filtres UV. Au laboratoire, la crème a été soumise à un vieillissement en milieu aquatique marin synthétique, selon un protocole réaliste, incluant le relargage depuis un substrat représentant la peau. Une cinétique de relargage et un bilan de répartition des filtres UV seront établis à travers les différents compartiments de la colonne d'eau afin d'estimer le risque d'exposition pour les organismes marins. L'étude conjointe des filtres minéraux et organiques permettra d'appréhender les avantages et limites de leur association dans la crème solaire, puis dans le milieu aquatique marin afin d'aborder l'effet cocktail. La toxicité des filtres UV relargués dans les résidus de crème solaire sera ensuite évaluée sur des poissons téléostéens marins à travers une exposition contrôlée. Cette approche écotoxicologique sera réalisée sur deux espèces caractéristiques du milieu tropical ou tempéré, respectivement le poisson-clown *Amphiprion ocellaris* et le turbot *Scophthalmus maximus*, dont les cycles de vie sont maîtrisés en laboratoire. L'exposition pendant le développement larvaire de ces deux espèces permettra d'évaluer les éventuelles perturbations endocriniennes, ainsi que les impacts négatifs sur la capacité respiratoire des larves en lien avec le comportement attendu d'agrégation des filtres UV minéraux sur la peau et/ou les branchies.

Ce projet de thèse en cours permettra une réflexion sur l'éco-conception des crèmes solaires en fonction de la stabilité de ces constituants vis-à-vis du rayonnement solaire et sur les impacts différenciés des molécules ou nanoparticules sur l'écosystème.

Références :

[1] Catalano R, et al. Optimizing the dispersion of nanoparticulate TiO₂-based UV filters in a non-polar medium used in sunscreen formulations – The roles of surfactants and particle coatings. *Colloids Surf Physicochem Eng Asp.* août 2020;599:124792.

[2] Labille J, et al. Aging of TiO₂ Nanocomposites Used in Sunscreen. *Dispersion and Fate of the Degradation Products in Aqueous Environment, Environ. Pollut.* 158 (12) (2010) 3482–3489

[3] Botta C, et al. TiO₂-based nanoparticles released in water from commercialized sunscreens in a life-cycle perspective: structures and quantities, *Environ. Pollut.* 159 (6) (2011) 1543–1550.

[4] Thallinger, D. et al. UV filter occurrence in beach water of the Mediterranean coast – A field survey over 2 years in Palavas-les-Flots, France. *Int. J. Cosmet. Sci.* 45, 67–83 (2023).

Liste des participants

A

Nicolas AUGÉ
Astrid AVELLAN

B

Valérie BARBE
Anna BENCSIK
Clara BIANCHI
Sonja BOLAND
Sylvie BONNAMY
Yves BOULARD

C

Marie CARRIERE
Corinne CHANEAC
Cathy CHAPEL
Patrick CHASKIEL
Carine CHIVAS-JOLY
Simon CLAVAGUERA
Frédéric COSNIER

D

Sandrine DEMARQUAY
Mathilde DETCHEVERRY
Stéphanie DEVINEAU
Jean-Michel DOLO
Celine DRUET

E

Lauris EVARISTE

F

Georges FAVRE
Valérie FESSARD
Emmanuel FLAHAUT
Valérie FOREST

G

Laurent GATE

H

Roland HISCHIER

K

Sylvain KEAV

L

Camille LARUE
Eva LEOZ

M

Kamel MAOUCHE
Armand MASION
Safaa MAWAS
Patricia MERDY
Damien MONCOQ

N

Abderrahmane NABGUI
José-María NAVAS
Sarah NOUVELLON

O

François-Xavier OUF

P

Alberto PALAZZOLO
Sarah PERSON
Mathéa PIETRI
Mathieu PINAULT
Rana PIQUARD
Bertrand POUMELLEC

R

Thierry RABILLOUD
Eric RASPAUD
Jean Philippe RENAULT
Stephanie REYNAUD
Myriam RICAUD

S

Fadoua SALLEM
Antoine SALLUSTRAU
Catherine SANTAELLA
Paul SCHMITSDORF
Benoit SCHNEIDER
Carole SEIDEL

T

Delphine THALLINGER