

Modèles expérimentaux appliqués aux nanomatériaux : Interférences et biais méthodologiques et conséquences dans leur interprétation.

Dr Fabrice NESSLANY

Institut Pasteur de Lille

La mise en œuvre de modèles toxicologiques expérimentaux standards, réalisés selon les recommandations des lignes directrices internationales, sans prendre en compte la spécificité des nanomatériaux, est régulièrement remise en cause quant à sa pertinence vis-à-vis de l'évaluation des dangers et in fine des risques de ces substances.

En effet, il existe de nombreuses sources de biais méthodologiques et autre interférence qui peuvent influencer directement sur la nature des résultats d'une étude, à chaque étape de la mise en œuvre d'un protocole toxicologique expérimental : méthode de dispersion utilisée pour suspendre les nanoparticules, caractérisation physico-chimique, choix des systèmes d'essai, des niveaux de doses,... ce qui pose finalement la question de l'interprétation des données de ces essais standards de toxicité.

En particulier, l'amélioration de la sensibilité et de la spécificité des tests de toxicité *in vitro* devrait être une priorité, afin de chercher à accroître leur prédictivité et d'éviter les essais *in vivo* inutiles. De façon générale, de fortes doses utilisées *in vitro* peuvent être suffisantes pour induire des effets pro-inflammatoires, cytotoxiques et même génotoxiques, alors que des doses plus faibles obtenus *in vivo* ne sont suffisantes que pour induire des défenses anti oxydantes. Par exemple, d'après Roller (1), il n'y a pas de corrélation entre la probabilité d'une réponse génotoxique positive *in vitro* et le pouvoir cancérigène d'un NM. Donaldson et al (2) ont conclu que la génotoxicité *in vitro* avec des fibres non-bio-persistantes, est observée uniquement à des doses élevées non physiologiques qui ne sont pas réalistes *in vivo*.

Il apparaît nécessaire d'apporter des modifications et/ou d'adapter les méthodologies afin d'améliorer leur applicabilité et leur fiabilité à la problématique de l'étude des nanomatériaux. Finalement, face à la grande variété de nanomatériaux et leur capacité à changer au cours de leur cycle de vie, le développement de nouveaux outils et de nouvelles approches (Grouping, Ranking, Safe(r)-by-design, Read-across,...) est également indispensable pour une évaluation nano-spécifique des risques.

Références :

- (1) Roller, M.: *In vitro* genotoxicity data of nanomaterials compared to carcinogenic potency of inorganic substances after inhalational exposure. *Mutat Res.* 727, 72-85 (2011)
- (2) Donaldson K, Poland CA, Schins RP: *Possible genotoxic mechanisms of nanoparticles: criteria for improved test strategies.* *Nanotoxicology.* 4, 414-20 (2010)

Mots Clés : Nanotoxicologie, Nanospécificité, Évaluation des risques.