

## **Effets de l'exposition maternelle aux nanoparticules d'or par ingestion, pendant la gestation, sur le développement fœto-placentaire et la fonction placentaire, dans un modèle lapin**

Rousseau Camille<sup>1,2</sup>, Rousseau-Ralliard Delphine<sup>1,2</sup>, Dahirel Michèle<sup>1,2</sup>, Richard Christophe<sup>1,2</sup>, Jouneau Luc<sup>1,2</sup>, Aïoun Josiane<sup>1,2</sup>, Laloë Denis<sup>3</sup>, Huet Sylvie<sup>4</sup>, Meslier Lisa<sup>4</sup>, Aubrière Marie-Christine<sup>1,2</sup>, Lallemand Marie-Sylvie<sup>1,2</sup>, Sanz Guenhaël<sup>1,2</sup>, Gélin Valérie<sup>1,2</sup>, Archilla Catherine<sup>1,2</sup>, Fokkens Paul<sup>5</sup>, Calderari Sophie<sup>1,2</sup>, Canon Eugénie<sup>1,2</sup>, Dubois Olivier<sup>1,2</sup>, Giraud-Delville Corinne<sup>1,2</sup>, John Boere<sup>5</sup>, Duranthon Véronique<sup>1,2</sup>, Flemming Cassee<sup>5</sup>, Chavatte-Palmer Pascale<sup>1,2</sup>, Jaffrézic Florence<sup>3</sup>, Fessard Valérie<sup>4</sup>, Couturier-Tarrade Anne<sup>1,2</sup>

1- UMR BDR, INRA, ENVA, Université Paris Saclay, Jouy en Josas, France

2- PremUp Foundation, Paris, France

3- UMR GABI, INRA, Université Paris Saclay, Jouy en Josas, France

4- ANSES, Laboratoire de Fougères, BioAgroPolis, Fougères, France

5- National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, Netherlands

L'exposition orale à l'or et aux nanoparticules d'or (Au-NP) s'effectue *via* l'alimentation, les amalgames dentaires, le tabac et les produits pharmaceutiques. La population générale, y compris les femmes enceintes, est exposée mais les effets des Au-NP sur le développement fœto-placentaire ont été peu étudiés.

L'objectif de cette étude a été d'évaluer les effets de l'exposition orale sub-chronique maternelle, pendant la gestation, aux Au-NP sur le développement fœto-placentaire et la fonction placentaire, dans un modèle lapin.

Les femelles gestantes ont été exposées (groupe NP, n=9) ou non (groupe T, n=9), par ingestion, aux Au-NP de diamètre 5 nm du 3<sup>ème</sup> au 27<sup>ème</sup> jour de gestation (G), 5 jours/semaine, à la dose de 1,54 µg/kg/j (dose d'exposition journalière de la population adulte à l'or, exposition totale: 18-20 jours).

Un suivi échographique de la gestation a été entrepris incluant des mesures de biométrie fœtale et de flux sanguins ombilicaux et cérébraux. A G28, des mesures de biométrie maternelle et fœtale, d'hématologie et de biochimie sanguine maternelles ont été réalisées et analysées en utilisant un modèle linéaire à effet mixte, prenant en compte comme effet aléatoire la mère et comme effets fixes le groupe, la taille des portées, le sexe et la durée d'exposition. Afin de détecter d'éventuelles lésions de l'ADN, le test des comètes a été réalisé sur les tissus maternels et fœtaux. La biodistribution des Au-NP a été étudiée par microscopie électronique à transmission et la fonction placentaire par une approche de transcriptomique.

Suite à l'exposition aux Au-NP, le développement fœto-placentaire au cours de la gestation est normal, malgré une diminution significative de la vitesse diastolique cérébrale à G21 dans le groupe NP par rapport au groupe T. A G28, une augmentation significative du poids des glandes surrénales maternelles a été observée dans le groupe NP, tandis que les paramètres hématologiques et biochimiques maternels sont restés normaux. A ce stade, le test des comètes n'a montré aucune lésion d'ADN dans les tissus maternels et fœtaux. L'analyse ultrastructurale de la zone labyrinthique impliquée dans les échanges entre le sang maternel et le sang fœtal révèle la présence de structures en empreinte de doigt dans

l'espace sanguin maternel et le trophoblaste du groupe NP par rapport au groupe C. De plus, des éléments denses aux électrons ont été observés dans les érythrocytes des vaisseaux fœtaux suggérant un possible passage trans-placentaire des Au-NP. Les données de transcriptomique, analysées

par une approche GSEA (Gene Set Enrichment Analysis), révèlent que les profils d'enrichissement des gènes diffèrent entre les placentas mâles et femelles issus du groupe NP par rapport au groupe T.

En conclusion, l'exposition maternelle aux Au-NP par ingestion perturbe légèrement le phénotype maternel et très peu le phénotype fœtal mais affecte l'expression génique placentaire de façon sexe-spécifique.