



HAL
open science

Santé et pollution atmosphérique

Nathalie Ruaux

► **To cite this version:**

| Nathalie Ruaux. Santé et pollution atmosphérique. 2016. anses-01569615

HAL Id: anses-01569615

<https://anses.hal.science/anses-01569615v1>

Submitted on 27 Jul 2017

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.

LES
CAHIERS
DE LA
RECHERCHE

Santé, Environnement, Travail

Santé et pollution atmosphérique
Comprendre où en est la recherche

JUIN 2016

Édition scientifique

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger



Éditorial

La qualité de l'air fait fréquemment la une de l'actualité. Pour ne citer que des exemples récents, l'air très pollué de certaines métropoles en Asie, les alertes à la pollution dans les villes européennes et le questionnement autour des mesures de gestion comme la circulation alternée, les allergies aux pollens comme celui du bouleau ou de l'ambroisie sont autant d'illustrations qui justifient une action des pouvoirs publics.

Sont incriminés divers contaminants ou des particules nuisibles à la santé et à l'environnement (ex : particules fines, ozone, oxydes d'azote). Ils sont en grande partie dus à des activités humaines (ex. transports, chauffage domestique, industrie, agriculture), mais certains peuvent être d'origine naturelle comme les pollens disséminés par la végétation. Leur dispersion et leurs transformations chimiques dépendent de nombreux paramètres, dont les conditions météorologiques (ex. vent, pluie, soleil) et la topographie locale (ex. zone de montagne ou à relief accidenté). Les activités émettrices de polluants influencent également la composition chimique des émissions.

Si des progrès spectaculaires ont été accomplis ces dernières décennies pour réduire les émissions dans l'atmosphère de certains polluants comme les métaux lourds et le dioxyde de soufre, trois restent à un niveau jugé trop élevé : les oxydes d'azote (NO_x), les particules fines ou poussières en suspension (PM) et l'ozone (O_3). Leurs effets peuvent être immédiats ou à long terme (ex. affections respiratoires, pathologies cardiovasculaires, cancers). C'est ainsi qu'en octobre 2013 dernier, le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a classé la pollution de l'air comme cancérigène avéré pour l'homme. De même, des chercheurs européens ont montré l'impact de l'augmentation des niveaux de particules dans l'air sur la morbidité et sur la mortalité. La qualité de l'air est ainsi un des axes de progrès en santé environnement et fait partie du plan d'action du Plan National Santé Environnement 2015-2019.

Dans le cadre de leurs missions respectives, l'Anses et l'ADEME se mobilisent depuis de nombreuses années sur la question de la qualité de l'air. Leur activité inclut l'amélioration des connaissances des expositions et de leurs effets, utiles à l'évaluation et à la réduction des risques pour la santé et l'environnement. Elles soutiennent ensemble des recherches dans le cadre du Programme national de recherche Environnement Santé Travail (PNR EST), auquel les Ministères de l'environnement, du travail et de l'agriculture sont associés. Dans ce cadre, depuis 2009, cela a permis de financer une trentaine de projets. Dans ce numéro des Cahiers de la Recherche, sont ainsi présentés onze d'entre eux, choisis parmi les plus récents et concernant la qualité de l'air.

Au-delà de la réduction des émissions de polluants dans l'air, ces projets permettent la production de données scientifiques et d'affiner ainsi les acquis (mesures et modélisation) pour mieux comprendre et prévenir la pollution de l'air et ses impacts. Ces travaux participent ainsi à la mise en œuvre du Plan de Réduction des Emissions de Polluants Atmosphériques et plus largement du Plan National Santé Environnement.

Gérard LASFARGUES

Directeur général adjoint scientifique Anses

Anne VARET

Directrice Recherche et prospective ADEME

Retrouvez les Cahiers de la Recherche sur le site de l'Agence !

L'Anses Expertise et évaluation Recherche et référence Veille et vigilances Europe et international Recrutement Mon compte FR EN

Actualités Nos thématiques Index A - Z Avis, rapports, publications Evènements Appels, consultations Presse Presse

anses Anses - Agence de l'alimentation, de la sécurité sanitaire et du médicament et du travail

Rechercher sur le site OK

Accueil > Les cahiers de la recherche

Les cahiers de la recherche



Au-delà de la motivation d'experts, les questions de l'environnement (au sens large) interpellent l'opinion publique par exemple des nanomatériaux, des radiofréquences, de nombreuses substances chimiques. On attend alors de la recherche qu'elle produise de nouvelles connaissances pour éclairer les décisions publiques concernant la gestion proportionnée de ces risques. Les interrogations sont multiples depuis celles portant sur la caractérisation des dangers, sur la mesure des expositions et à la caractérisation des risques. Ces différents axes ont mobilisé des équipes pluridisciplinaires (biologie, écotoxicologie, épidémiologie, médecine, sciences humaines et sociales...), conduisant à une amélioration des connaissances. C'est précisément pour valoriser les résultats de ces différents travaux de recherche financés, soit par le PNRPE, soit par le PNR EST, que l'Anses publie ces Cahiers de la Recherche (Santé, Environnement, Travail) accessibles au plus grand nombre.

► Consulter notre dernier numéro : Cahier de la recherche n°6 : "Nanomatériaux et santé" (pdf)

Anciens numéros :
Cahier de la recherche n°5 : "Cancers et environnement : comprendre où en est la recherche" (pdf)

Bulletin de veille scientifique
Bulletin épidémiologique
EuroReference
Les cahiers de la recherche

Avis, rapports sur saisine
Registre des décisions d'AMM
Avis REACH et CLP
Avis produits Biocides
Fiches de dangers biologiques
Fiches d'aide à la rédaction des GBPH
Fiches de maladies animales
Fiches sur les maladies végétales
Bibliothèque des documents médicament vétérinaire
Plaquettes de l'Anses
Plaquettes de conseils pratiques
Magazines et périodiques
Lettre d'information

<https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche>

Avertissement à l'attention des lecteurs



Les fiches de présentation des projets de recherche reflètent les points de vue des équipes scientifiques partenaires et n'engagent ni les Ministères de tutelle ou l'Anses et les partenaires associés. Pour toute question, les contacts sont indiqués à la fin de chaque fiche.



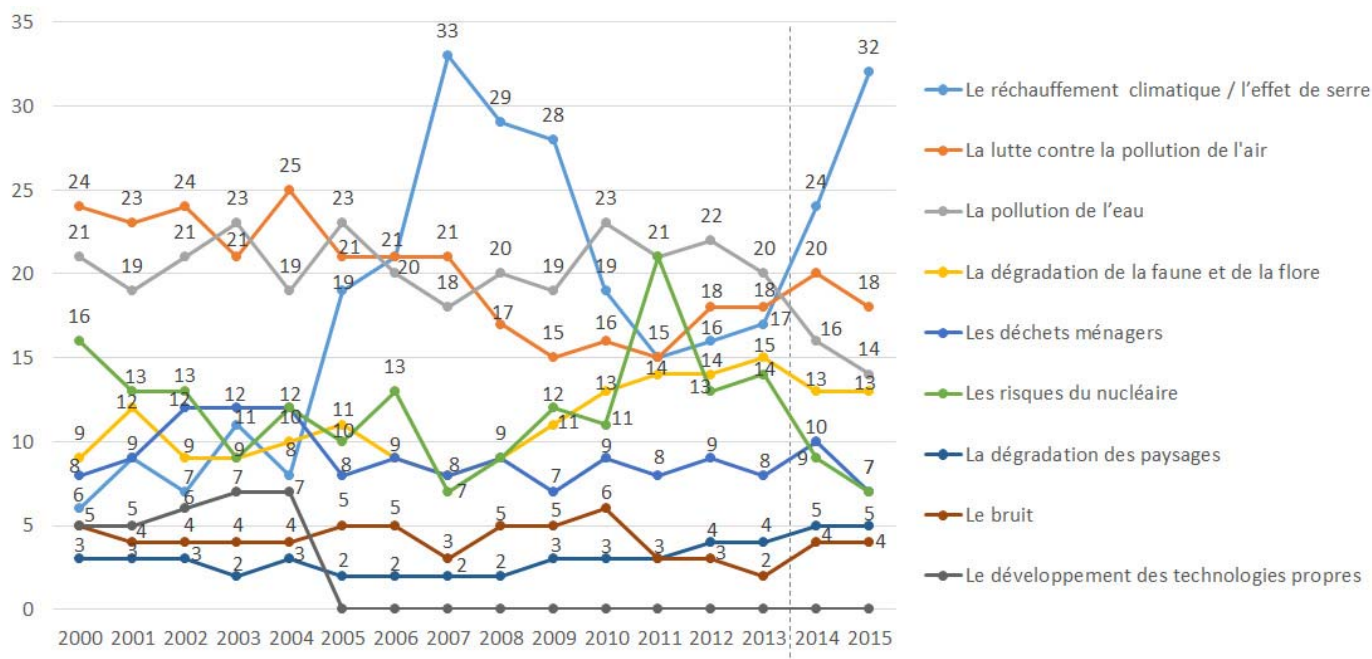
Sommaire

Introduction.....	4
L'influence des facteurs socio-économiques sur l'exposition à la pollution atmosphérique	9
Influence de l'âge dans la réponse de l'organisme à la pollution atmosphérique.....	12
L'exposition des chauffeurs de taxis parisiens à la pollution atmosphérique	15
L'exposition aux particules ultrafines chez l'enfant d'âge scolaire	18
Effets cardiovasculaires des émissions de moteur Diesel : un rôle pour le dioxyde d'azote (NO ₂) ?.....	20
Polluants atmosphériques nanoparticulaires	23
La prématurité et le phénomène de multi exposition.....	26
Modélisation et effets sanitaires	28
Les effets indirects de la pollution atmosphérique	30
Les vésicules extracellulaires comme nouveaux biomarqueurs d'exposition	32
Vers une mesure du potentiel oxydant des particules fines.....	35
Les actions de l'Anses : les risques liés à la pollution atmosphérique	38
Les actions de l'ADEME.....	40
Les plans nationaux.....	41
Glossaire.....	43
Mentions légales	46



Introduction

La qualité de l'air représente un enjeu majeur pour la santé et le bien-être de l'homme. En 2012, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estimait à 3,7 millions le nombre de décès prématurés provoqués dans le monde par la pollution de l'air extérieur dans les zones urbaines et rurales. Selon ses lignes directrices : « *En diminuant les niveaux de pollution atmosphérique, les pays peuvent réduire la charge de morbidité imputable aux accidents vasculaires cérébraux, aux cardiopathies, au cancer du poumon et aux affections respiratoires, chroniques ou aiguës, y compris l'asthme* »¹.



Les problèmes environnementaux les plus préoccupants (Source : ADEME, 2015)

La qualité de l'air préoccupe aussi les citoyens. Selon une enquête commanditée par l'ADEME, même si « 69 % des Français considèrent que la qualité de l'air est bonne en France »², la lutte contre la pollution de l'air figure dans le trio de tête des préoccupations environnementales, avec le réchauffement climatique et la pollution de l'eau – chacun étant conscient que « ces risques peuvent les affecter »³.



La qualité de l'air à travers les âges : quelques repères

La pollution de l'air est une question aussi ancienne que l'essor des activités humaines : du *Traité d'hygiène* d'Hippocrate qui, au V^e siècle av. J.-C., dénonçait « *l'influence d'un air trop épais (lourd et surchargé de vapeurs malsaines)* » sur les maladies du corps humain, à la première loi sur les installations classées (1810) qui portait sur la proximité des activités industrielles envers les habitations d'une ville ou d'un village.

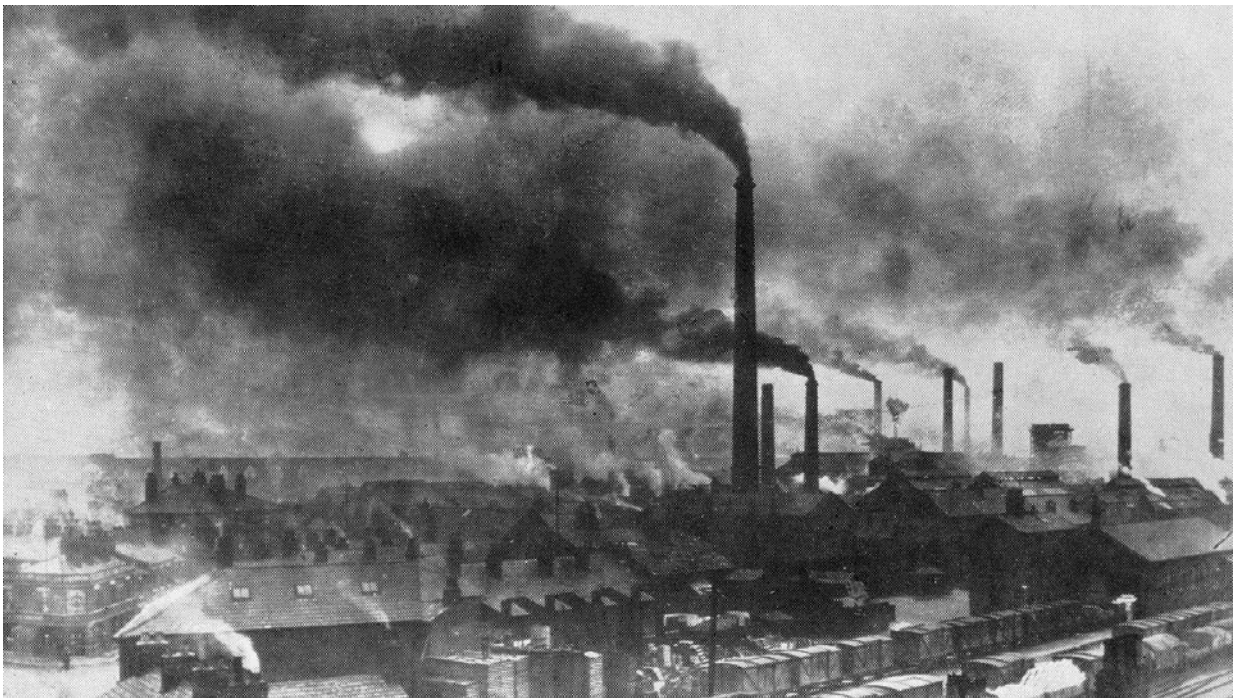
Il faut attendre la fin du XIX^e siècle pour que le terme « *pollution* » soit appliqué à l'atmosphère. En effet, « *en dehors d'événements qui le rendent irrespirable, dangereux, corrosif pour les bâtiments et finalement intolérable* »

¹ Lignes directrices OMS relatives à la qualité de l'air disponibles à l'adresse suivante (Publiées pour la première fois en 1987, mise à jour mondiale 2005) : http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_agg/fr/

² *Les Français et l'environnement* (Opinion Way, Daniel Boy pour l'ADEME, 2014).

³ ADEME & vous, *Stratégies & études*, No 44, 20 avril 2015.

individuellement, voire collectivement »⁴, l'air est d'une manière générale, imperceptible. A cette époque, l'inquiétude du public porte d'abord sur ce qui est « *immédiatement sensible* » (les mauvaises odeurs, les effluves, les miasmes...) tandis que les hygiénistes commencent à s'intéresser aussi aux composés chimiques présents dans l'air. En 1901, Armand Gautier⁵ observe, à propos des « *fumées de Paris* », que « *les plaintes du public et des journaux se produisent à propos des fumées intermittentes, noires et prolongées, bien plus qu'en raison du dégagement continu dans l'air qu'on respire directement de doses énormes de gaz toxiques dont les effets sur la santé publique ne sont pas immédiatement appréciables* »⁶. Outre la pratique industrielle, la question porte sur les activités humaines. On estime ainsi que près de 80% des fumées, en hiver, seraient d'origine domestique. Dans les villes, à l'interdiction de produire des fumées, s'ajoute désormais celle de produire des poussières et des gaz toxiques. Mais, comment caractériser la pollution de l'air ? Comment la mesurer ?



Les effets de la pollution industrielle à Widnes (Angleterre, fin XIXe siècle)

Malgré des expériences à l'échelle locale (Paris, Lyon...), les éléments de contrôle et de surveillance manquent encore - le problème de la pollution de l'air dépassant les limites urbaines. La qualité de l'air fait l'objet de préoccupations croissantes, avec des épisodes aigus tels que celui du brouillard meurtrier dans la vallée de la Meuse (1930). Comme l'explique le docteur Garin, dans les années 1930, « *la suppression des fumées à Lyon n'aura qu'un effet insuffisant si les communes circonvoisines continuent à déverser les leurs sur la périphérie de la ville* »⁷. D'où la mise en place, autour de l'agglomération lyonnaise, d'un premier réseau de mesures tout en tenant « *compte à la fois des conditions topographiques, climatiques et administratives* ». L'initiative a conduit à l'établissement de postes d'observation quadrillé qui servira de référence pour le développement d'un nouveau système de surveillance au lendemain de la Seconde Guerre mondiale.

Aujourd'hui, la surveillance s'est généralisée. Outre la mise en place de réseaux spécialisés de surveillance⁸ répartis sur l'ensemble du territoire national, la loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie (LAURE)

⁴ *Un air familier ? Sociohistoire des pollutions atmosphériques*, Presses des Mines, Paris, 2015, p. 12.

⁵ Chimiste, membre de l'Académie de médecine et du Conseil d'hygiène de la Seine.

⁶ Armand Gautier, *Les fumées de Paris. Influence exercée par les produits de combustion sur l'atmosphère de la ville*, in. Revue d'hygiène et de police sanitaire, février 1901, p. 101.

⁷ *Revue municipale*, procès-verbal de la séance du 26 mars 1931.

⁸ Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (Aasqa) : www.atmo-france.org

élabore en 1996 des lignes directrices⁹, réaffirmant la reconnaissance d'un droit à respirer un air qui ne nuise pas à la santé. Elle définit la pollution de l'air comme « *l'introduction par l'homme, directement ou indirectement, dans l'atmosphère et les espaces clos, de substances ayant des conséquences préjudiciables de nature à mettre en danger la santé humaine, à nuire aux ressources biologiques et aux écosystèmes, à influencer sur les changements climatiques, à détériorer les biens matériels et à provoquer des nuisances olfactives excessives* »¹⁰.



Un phénomène complexe

Les fumées industrielles ont cédé la place dans les villes, à une pollution plus diffuse et plus complexe à appréhender (chauffage urbain, gestion des déchets, transports...). Différents paramètres entrent en ligne de compte. Comme le souligne Laurence Prat : « *L'atmosphère est d'un côté un lieu de transit, où les gaz et les particules ne demeurent que temporairement. C'est aussi un milieu dans lequel les polluants se propagent très rapidement, et peuvent parcourir de grandes distances* »¹¹.

L'atmosphère est susceptible d'être polluée par des substances chimiques, des bio-contaminants ou des particules et des fibres pouvant nuire à la santé. Ces polluants peuvent être d'origine naturelle (ex. pollens, émissions des volcans, feux de forêts...) ou être liés à l'activité humaine (ex. particules issues des foyers industriels et domestiques, gaz d'échappement des véhicules...). D'après l'OMS, les polluants les plus nocifs pour la santé publique sont notamment les particules (ou matières particulaires : PM), le monoxyde de carbone (CO), l'ozone (O₃), le dioxyde d'azote (NO₂) et le dioxyde de soufre (SO₂). A ces « classiques » et réglementés polluants mesurés en France, se sont ajoutés progressivement d'autres substances telles que les composés organochlorés, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et certains métaux lourds.



La plupart des sources de pollution atmosphérique échappent au contrôle des individus ; elles nécessitent que les collectivités (villes, départements, régions...), de même que les décideurs nationaux et internationaux, mettent en œuvre des politiques de réduction de la pollution de l'air, dans les domaines de l'urbanisme, de l'industrie, des transports, de la production d'électricité, etc. Cela nécessite de prendre en compte les sources d'émission, le transport et la chimie des polluants qui déterminent leur concentration dans l'atmosphère. Le transport atmosphérique des polluants dépend lui-même de plusieurs paramètres, dont les conditions météorologiques, la topographie locale. En outre, ces politiques peuvent entraîner des modifications de comportement qui se répercutent elles-mêmes sur les émissions.

⁹ Dont beaucoup sont toujours valables.

¹⁰ Loi sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie, 31 décembre 1996.

¹¹ Laurence Prat, *Droit de l'air : cadre international et communautaire*, Éditions Techniques de l'Ingénieur, G 1 510 – 3.

Les effets sur la santé

Les effets sanitaires et environnementaux induits par un grand nombre de polluants de l'air sont bien connus depuis de nombreuses années. Il est clairement établi aujourd'hui, notamment sur la base de plusieurs études épidémiologiques, que les niveaux de pollution actuels de l'air ambiant ont un impact sur la santé, et plus particulièrement aux niveaux respiratoire et au niveau cardiovasculaire. Des données récentes ont permis d'évaluer les risques sanitaires. À court terme, ce sont des hospitalisations pour causes cardiovasculaires et respiratoires et des décès prématurés. À long terme, ce sont des augmentations du risque de développer un cancer du poumon ou des maladies cardiovasculaires et respiratoires (ex. asthme, bronchopneumopathie obstructive, infarctus du myocarde...).



Au-delà de la question de la gestion des alertes et des pics, c'est aussi la lutte contre la pollution chronique, tous les jours, toute l'année, qui doit être privilégiée par la mise en place de mesures permanentes de maîtrise des émissions.

Trois études récentes mettent en évidence les impacts sanitaires de la pollution chimique de l'air ambiant :

- D'après l'étude européenne Aphekom (pilotee par l'InVS), le dépassement de la valeur guide de l'OMS pour les particules de type PM_{2,5} se traduit chaque année par 19000 décès prématurés¹², dont 1500 pour les neuf villes françaises concernées¹³. Si les concentrations moyennes annuelles de PM_{2,5} respectaient la valeur guide de l'OMS (10 µg/m³) l'espérance de vie à 30 ans pourrait augmenter de 3,6 à 7,5 mois selon la ville.
- La revue de l'OMS Europe de 2013 intitulée « *Review of Evidence on Health Aspects of Air pollution* » (*Revihaap*) dont l'objectif était d'appuyer la révision de la législation sur la qualité de l'air ambiant en Europe.
- L'expertise du Centre international de recherche sur le cancer (Circ) qui, après avoir classé en 2012 les gaz d'échappement des moteurs diesel comme cancérigènes pour l'Homme (groupe 1), a classé en 2013 la pollution atmosphérique et les particules en suspension composant cette pollution également cancérigènes pour l'Homme (groupe 1, soit risque avéré) – les matières particulaires étant le polluant associé le plus étroitement à une incidence accrue de cancers, notamment du

¹² Dont 15.000 pour cause cardiovasculaire.

¹³ Bordeaux, Le Havre, Lille, Lyon, Marseille, Paris, Rouen, Strasbourg et Toulouse.

poumon. Un lien a également été établi entre la pollution atmosphérique et l'augmentation du nombre de cancers de la vessie.



État de la recherche

Il subsiste encore des lacunes et des incertitudes. C'est pourquoi, au-delà de la réduction des émissions de polluants dans l'air, il a été demandé dans le cadre du 3^{ème} plan national santé environnement (2015-2019) de mieux prendre en compte le rôle des expositions environnementales dans l'augmentation de certaines maladies. Dans ce numéro des *Cahiers de la Recherche* sont présentés 11 projets de recherche dont la moitié sont financés en co-partenariat avec l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (ADEME). Trois aspects sont successivement abordés :

- La recherche sur les expositions environnementale et professionnelle (notamment, l'influence de l'âge et des facteurs socio-économiques)
- La recherche sur les pathologies cardiovasculaires, respiratoires et les troubles de la reproduction
- La recherche de caractéristiques biologiques (biomarqueurs) et d'indicateurs pour mieux limiter les facteurs de risques sanitaires.

L'influence des facteurs socio-économiques sur l'exposition à la pollution atmosphérique

Influence des facteurs socio-économiques sur l'exposition à la pollution atmosphérique dans trois cohortes européennes : EGEE, SAPALDIA et ECRHS

Bénédicte JACQUEMIN

Mots-clés : exposition, pollution atmosphérique, inégalité sociale, vulnérabilité, polluant, trafic, oxyde d'azote, dioxyde d'azote, asthme, obésité, cohorte, analyse géographique, Europe

Il est reconnu qu'il existe une association entre le niveau socio-économique et la santé. Il a été montré que la prévalence des maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires et l'obésité est plus forte chez les personnes appartenant à des catégories socio-économiques plus modestes. Cela pose la question de l'origine des inégalités sociales de santé. Celles-ci relèvent pour beaucoup des conditions d'existence ; elles renvoient aux disparités en termes de revenus, d'emploi, d'éducation... qui agissent à leur tour sur les modes de vie (ex. comportements alimentaires, tabagisme). Mais, il existe également une composante environnementale de ces inégalités, par exemple celle liée au lieu d'habitation.

En effet, si le rôle délétère de la pollution de l'air sur la santé est connu, notamment celle due au trafic routier, l'exposition des populations n'est pas homogène sur l'ensemble d'un territoire, et elle dépend de plusieurs facteurs urbains, socioéconomiques et/ou individuels. Aux États-Unis, on a ainsi pu observer que les personnes issues des minorités et, dans une moindre mesure, celles ayant les revenus les plus faibles cumulent les inégalités environnementales et sont donc les plus exposées aux nuisances urbaines, dont la pollution atmosphérique. Cependant, le constat américain ne peut pas s'appliquer en Europe, région du monde où la répartition urbaine de la population est très différente - les plus riches ayant tendance, par exemple, à habiter dans les centres ville, ce qui n'est pas le cas aux États-Unis.

La notion de justice environnementale

La notion de justice environnementale a émergé aux États-Unis au début des années 1980, sous la pression des mouvements pour les droits civiques. Plusieurs travaux ont mis en évidence que les minorités ethniques et les personnes les plus défavorisées vivaient dans des milieux où les critères de qualité de l'air recommandés n'étaient pas respectés, à proximité des sources de pollution (ex. trafic routier, industries) d'où une vulnérabilité plus grande de ces populations (ex. Américains d'origine hispanique, Afro-américains) aux facteurs environnementaux. Missionnée en 1994 pour détecter et réduire si possible ces inégalités, l'EPA (Environmental Protection Agency) a défini la notion de « *justice environnementale* » comme « *le traitement équitable des gens de toutes races, cultures et revenus dans le développement des règlements, lois et politiques environnementales* » avec l'obligation pour les agences fédérales de favoriser plus d'équité en termes d'exposition environnementale des populations¹⁴.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a également affirmé en 2015¹⁵ que surveiller les inégalités constitue une priorité. Il est reconnu que, parmi les expositions d'origine environnementale, la pollution de l'air extérieur représente un risque environnemental majeur pour la santé. C'est un risque devant lequel il est important de réduire les inégalités, d'autant plus que l'OMS estimait, en 2012,

Inserm, U1168, VIMA-Vieillesse et maladies chroniques, Approches épidémiologique et de santé publique, Villejuif

¹⁴ Décret exécutif promulgué en février 1994.

¹⁵ <http://www.un.org/millenniumgoals/>

à 3,7 millions le nombre de décès prématurés causés dans le monde par la pollution atmosphérique¹⁶.

« L'effet du travailleur en bonne santé »

Il a été démontré que les asthmatiques étaient plus sensibles aux effets indésirables de la pollution atmosphérique. Il se pourrait donc que ceux qui peuvent choisir, se déplacent vers des zones moins polluées. Ce comportement implique paradoxalement que les sujets vivant sur les sites les plus pollués sont *a priori* en meilleure santé. Ce phénomène est similaire au « *Healthy Worker Effect* », l'effet du travailleur en bonne santé, rencontré dans l'évaluation des risques professionnels : les personnes malades ayant un accès moindre au monde du travail, les travailleurs semblent en meilleure santé. De tels effets peuvent entraîner des erreurs d'estimation et il importe donc de maîtriser ce biais pour suivre l'influence des facteurs socioéconomiques sur l'exposition à la pollution atmosphérique.

“ La pollution de l'air extérieur représente un risque environnemental majeur pour la santé. ”

Le projet de recherche : SESAP

Le projet SESAP¹⁷ s'appuie sur des données issues de quatre projets :

- Le projet européen ESCAPE¹⁸, qui est une étude paneuropéenne multicentrique en

population générale. Il a fourni, pour une quarantaine de villes sur plusieurs pays, des estimations précises de l'exposition à long terme aux gaz (ex. oxyde d'azote, dioxyde d'azote) et aux particules (PM₁₀, PM_{2,5}, PM_{coarse}), ainsi que des informations sur la densité et la proximité au trafic.

- EGEA¹⁹ (France), SAPALDIA²⁰ (Suisse) et ECRHS (Europe), trois cohortes multicentriques européennes dans lesquelles il a été possible d'estimer pour 8.000 adultes l'exposition à long terme à la pollution atmosphérique à leur lieu d'habitation

Ses objectifs sont d'étudier :

- L'influence ou le rôle des facteurs socioéconomiques (au niveau individuel ou contextuel) sur l'exposition à la pollution de l'air extérieur ;
- Si le rôle des facteurs socioéconomiques est homogène en Europe ou s'il dépend des villes, des pays ou des régions (ex. nord, sud) ;
- Évaluer si cette association diffère chez les sujets asthmatiques ou les sujets en surpoids.

Méthodologie

Populations :

Le projet s'appuie sur les données épidémiologiques de trois cohortes européennes.

Pollution atmosphérique :

L'estimation de l'exposition à la pollution atmosphérique et particulièrement au NO₂ se base sur des modèles statistiques de type *Land Use Regression* (LUR) qui modélisent la pollution en fonction des caractéristiques urbaines (trafic, densité de population, altitude, etc...) à des localisations précises.

¹⁶ OMS, *Qualité de l'air ambiant (extérieur) et santé*, Aide-mémoire N°313, Mars 2014.

¹⁷ « *Socio-Economical Status and Air Pollution* ».

¹⁸ www.escapeproject.eu

¹⁹ France : Etude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (étude cas-témoin et familiale, Inserm) - <https://egeanet.vjf.inserm.fr/index.php/fr/>

²⁰ Suisse : *Swiss cohort study on air pollution and lung and heart diseases in adults* (étude suisse multicentrique en population générale) www.sapaldia.ch

Indicateurs du statut socio-économique :

- Au niveau individuel, l'âge de fin d'étude et la catégorie socioprofessionnelle de chaque participant ont été obtenus dans les questionnaires des enquêtes épidémiologiques ;
- Au niveau contextuel, le taux de chômage par IRIS (du lieu d'habitation du participant) a été obtenu.

Résultats*Pour les premier et deuxième objectifs*

En Europe, l'association entre le statut socio-économique et la pollution atmosphérique dépend de chaque ville. Il n'a pas été possible d'identifier une région géographique ou une caractéristique urbaine qui permette d'expliquer le sens de cette association. Les résultats mettent aussi en évidence que les indicateurs individuels et contextuels ne capturent pas les mêmes aspects de la distribution du statut socio-économique et qu'il est donc important de prendre les deux en compte lorsque l'on étudie les effets de la pollution atmosphérique sur la santé.

Pour le troisième objectif

Les analyses sont en cours.

Les partenaires :**Bénédicte Jacquemin**

Inserm, U1168, VIMA-Vieillesse et maladies chroniques, Approches épidémiologique et de santé publique, Villejuif

Josep M. Anto

Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL), Barcelone (Espagne)

Nino Kuenzli

Department of Epidemiology and Public Health, Swiss Tropical and Public Health Institute (Suisse)

Durée : 42 mois

Financement : 170.768 €

Contact : benedicte.jacquemin@inserm.fr

Influence de l'âge dans la réponse de l'organisme à la pollution atmosphérique

Biomarqueurs de toxicité de la pollution atmosphérique particulaire influencés par l'âge

Sylvain BILLET

Mots-clés : pollution atmosphérique, particule atmosphérique, particule fine, toxicité, génotoxicité, âge, biomarqueur, cancer, lymphocyte, Dunkerque

De par sa position sur la Mer du Nord, le port maritime de Dunkerque est le troisième en France en termes de trafic ; il représente le premier secteur d'emplois de la ville avec près de 20.000 emplois dans la sidérurgie, la pétrochimie, la chimie, l'agroalimentaire et la maintenance. C'est le site de nombreuses installations industrielles (dont 15 sites classés SEVESO) et d'une centrale nucléaire. C'est aussi la première plateforme énergétique de la région Hauts-de-France (y compris charbon, gaz, pétrole et pétrochimie). Dunkerque peut être considéré comme un site de référence en matière de pollution atmosphérique puisqu'il est impacté à la fois par les activités maritimes, les activités urbaines et industrielles et la circulation automobile. Les particules fines et ultrafines de l'atmosphère proviennent majoritairement d'un ensemble de sources anthropiques (ex. combustion, trafic) ce qui fait de cette zone un « point noir environnemental ».

Les teneurs en particules atmosphériques dans cette zone dépassent régulièrement les normes fixées par l'Union européenne. S'interroger sur l'impact de la pollution dans ce contexte est d'autant plus pertinent qu'au niveau de la région Hauts-de-France, il avait été constaté une surmortalité prématurée (avant 65 ans)²¹ et une surmortalité tous âges confondus²² par maladies de l'appareil respiratoire.

Emissions atmosphériques et vieillissement de la population

Chez l'homme, l'inhalation de particules fines est responsable d'effets sur la santé via des mécanismes

d'action dont l'intensité dépend d'une combinaison de différents facteurs :

- Caractéristiques des sources d'émissions, de l'intensité de ces émissions, des facteurs météorologiques, etc. ;
- Interactions physico-chimiques qui existent entre les constituants organiques et inorganiques au sein de l'atmosphère puis des particules ;
- Sensibilité inter-individuelle liée notamment à l'âge, au comportement, ainsi qu'aux pathologies respiratoires déclarées.

De plus, les particules fines²³ capables de pénétrer profondément dans les poumons présentent des paramètres de surface, de taille et de morphologie favorisant un effet « cheval de Troie » adsorbant à leur surface des composés toxiques potentiellement libérables au sein des alvéoles pulmonaires.

Nombre d'enquêtes épidémiologiques ont contribué à établir une relation de causalité entre l'élévation des niveaux ambiants de particules atmosphériques et l'accroissement de la mortalité et de la morbidité, en particulier pour causes pulmonaires et cardiovasculaires. En France, des études de type écologique ont montré des corrélations entre les niveaux de pollution atmosphérique particulaire et divers indicateurs de santé (ex. arrêts de travail, hospitalisations, morbidité), même si les seuils pour lesquels des effets significatifs en termes de décès fluctuent d'une enquête à l'autre.

EA 4492 Unité de Chimie et Interactions sur le Vivant – Université du Littoral Côte d'Opale - Dunkerque

²¹ Indice Comparatif de Mortalité, ICM = 171,9.

²² ICM = 150,7.

²³ Dont le diamètre est inférieur à 2,5 microns (PM_{2,5}).

La population française vieillissant, certaines pathologies liées à l'âge, autrefois marginales, voient leur prévalence augmenter comme les maladies cardiovasculaires ou neurodégénératives, mais aussi des troubles immunitaires et la survenue de cancers. Par exemple, la fréquence du cancer du sein est maximale entre 65 et 70 ans. L'expérience acquise sur les mécanismes responsables du vieillissement cellulaire et la cancérogénèse conduit les scientifiques à s'intéresser de plus en plus aux possibilités de synergies expliquant un taux accru de cancer au-delà d'un certain âge. La recherche d'interactions a ainsi permis d'identifier des mécanismes tels que le dysfonctionnement du système immunitaire (immunosénescence)²⁴, la libération de marqueurs inflammatoires ou encore des perturbations de gènes impliqués dans la réparation des dommages à l'ADN ou le contrôle du cycle cellulaire. Or, la majeure partie de ces phénomènes fait également partie des mécanismes d'action toxique des particules atmosphériques fines. Dès lors, on est amené à se demander comment les réponses cellulaires évoluent, en fonction de l'âge, suite à une exposition à la pollution atmosphérique.

Le projet de recherche : PACATox

Dans ce contexte, le projet PACATox a pour objectifs d'étudier l'influence de l'âge sur les réponses cellulaires (en particulier, des lymphocytes sanguins) lors de l'exposition aux particules fines (PM_{2.5}), puis, à partir des méthodologies mises en œuvre, de proposer de nouveaux biomarqueurs d'exposition ou d'effet précoce. Les éventuelles variations du niveau de ces biomarqueurs liées à l'âge seront recherchées à 4 niveaux :

- Inflammatoire : caractérisation des lymphocytes et des médiateurs impliqués dans la réponse inflammatoire ;
- Métabolique : détermination de l'expression des enzymes du métabolisme des xénobiotiques et établissement du profil métabolomique des cellules ;
- Génotoxique : recherche des atteintes de l'ADN reconnues (cassure double-brins) et innovantes (adduits d'oxydation) ;
- Épigenétique : étude de modifications identifiées dans l'apparition de maladies tumorales (expression des microARN²⁵).



Dunkerque (Source : Pichasso, Wikipedia Commons)

²⁴ Processus complexe de vieillissement du système immunitaire qui entraîne progressivement la diminution de la réponse immunitaire aux vaccins, aux infections et une tendance accrue au cancer.

²⁵ Petits acides ribonucléiques (ARN) qui contrôlent, de manière post-transcriptionnelle, l'expression des gènes.

Méthodologie

Les particules atmosphériques seront prélevées à Dunkerque (ville sous influences industrielle, urbaine et maritime) avant la détermination des caractéristiques physico-chimiques les plus pertinentes pour l'analyse toxicologique. Puis, en accord avec le Comité de Protection des Personnes, des lymphocytes sanguins seront prélevés chez des sujets issus de trois classes d'âge (20-30, 45-55 et 70-80 ans)²⁶, et seront exposés durant 24 heures aux particules fines (PM_{2.5}) à une concentration qui correspond à une exposition environnementale modérée. Pour l'étude des différents mécanismes d'action sous-jacents, des témoins seront intégrés à nos protocoles : des cultures témoins « négatif » (c'est-à-dire non exposées) et des cultures témoins « positifs » exposées à des substances connues pour leur génotoxicité.

Les résultats feront enfin l'objet d'analyses statistiques afin de vérifier leur significativité et permettre leur interprétation, et la proposition de biomarqueurs à valider lors d'études en population.

Les partenaires :**Sylvain Billet**

EA 4492 Unité de Chimie environnementale et Interactions sur le Vivant – Université du Littoral Côte d'Opale - Dunkerque

Fabrice Cazier

Centre Commun de Mesures – Université du Littoral Côte d'Opale - Dunkerque

Pierre Gosset

Service d'Anatomie Pathologie - Hôpital St Vincent – Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille – Lille

Raphaël Delépée

EA 4651 Aliments Bioprocédés Toxicologie Environnements - Université de Caen Normandie – Caen

John Halket

Mass Spectrometry Facility – King's College London – Grande Bretagne

Durée : 36 mois

Financement ADEME : 200 K€

Contact : Sylvain.Billet@univ-littoral.fr

²⁶ Un nombre de 90 patients est attendu, soit 30 par classe d'âge, répartis de manière homogène selon le sexe.

L'exposition des chauffeurs de taxis parisiens à la pollution atmosphérique

Exposition aux particules ultrafines et au carbone suie des chauffeurs de taxis parisiens : déterminants de l'exposition et impact sur la santé respiratoire

Isabelle MOMAS

Mots-clés : pollution atmosphérique, exposition professionnelle, automobile, taxi, transport urbain, trafic, moteur diesel, carbone suie, combustion, particules fines, appareil respiratoire, allergie, Ile de France

Certains professionnels comme les policiers, les chauffeurs (ex. taxi, transport en commun...), les livreurs, les postiers, les travailleurs sur les routes et autoroutes, etc., sont fortement exposés, pendant leurs heures de travail, à la pollution de l'air due au trafic routier. Dans ce contexte, la question de la nature des polluants impliqués se pose, notamment celle des particules fines jugées néfastes pour la santé. Jusqu'alors, les premières études ont porté sur les mesurages dans l'habitacle des véhicules, des polluants réglementés (ex. monoxyde de carbone, oxyde d'azote...) mais rarement sur les particules ultrafines et le carbone suie, faute de dispositifs adaptés.

Particules ultrafines et carbone suie

En zone urbaine, l'origine des particules ultrafines est la combustion de combustibles fossiles notamment dans les moteurs diesel et à essence – la combustion du diesel en générant plus que l'essence. Plus précisément, les moteurs diesel émettent un mélange complexe de centaines de constituants sous forme gazeuse ou de particules fines (y compris de carbone suie) ou ultrafines.

Ces dernières possèdent un diamètre inférieur à 100 nanomètres ; elles sont inhalables et auraient des effets sur la santé en raison de leur capacité à adsorber des composés organiques²⁷ et à induire des effets inflammatoires.

Ces particules ultrafines sont capables, non seulement de véhiculer d'autres contaminants, mais aussi de contribuer efficacement à leur déposition dans les alvéoles pulmonaires. À cause de ces caractéristiques, elles constitueraient la composante de la pollution de l'air relative au trafic, la plus dommageable pour la santé.



Circulation en Ile de France

Quant aux particules fines $PM_{2,5}$, leur toxicité pourrait être due au carbone suie. La principale source de carbone suie est la combustion incomplète de la biomasse et du fioul/gazole avec des contributions de l'industrie (environ 23% des émissions), des ménages (22%) et des transports (20%). Toutefois, il pourrait ne pas exercer sa toxicité directement, mais par l'intermédiaire des substances toxiques qu'il véhicule.

²⁷ Comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), et nitro-HAP, de faibles quantités de sulfates, nitrates, métaux et autres éléments sous formes de traces.

Les professionnels de la conduite automobile

Certaines populations sont particulièrement exposées aux particules ultrafines et au carbone suie. C'est le cas de professionnels de la conduite automobile comme les chauffeurs de taxis. Une première étude²⁸ avait ainsi montré que les chauffeurs de taxis franciliens étaient exposés, en moyenne, dans l'habitacle de leurs voitures, à des concentrations significativement plus élevées que celles mesurées dans l'air ambiant parisien, sur une période de huit heures. De plus, les concentrations de fumée noire enregistrées chez ces chauffeurs étaient également supérieures aux valeurs maximales d'exposition préconisées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Quel est l'impact sanitaire de cette exposition ? Quels sont les effets à court terme (à la fin d'une journée de travail par exemple) de ces expositions quotidiennes répétées au trafic, sur la santé respiratoire ? Des travaux récents suggèrent de premiers éléments de réponse. Ces professionnels sont plus à risque de développer des affections respiratoires, cardiovasculaires et neurologiques que la population générale.

“ Peu d'études ont abordé les expositions professionnelles des chauffeurs de taxis aux particules émises par les moteurs diesel. ”

Peu d'études ont abordé les expositions professionnelles des chauffeurs de taxis aux particules émises par les moteurs diesel. C'est désormais possible, l'exposition professionnelle aux particules ultrafines et au carbone suie pouvant être mesurée par des appareils portatifs développés au cours de ces dernières années. Mais ces mesures restent encore rares.

Le projet de recherche : PUF-TAXIS

Les professionnels de la conduite automobile sont exposés aux particules ultrafines sans que l'on ait réellement quantifié leur niveau d'exposition et sa variabilité, ni les caractéristiques de l'activité de ces professionnels qui impactent leur exposition. Le projet PUF-TAXIS propose de traiter ces questions. Il vise à :

- Quantifier l'exposition des chauffeurs de taxis aux particules ultrafines et au carbone suie et ses variations spatio-temporelles. Identifier les déterminants de cette exposition liés aux détails de l'activité professionnelle ;
- Étudier l'impact de ces expositions professionnelles sur les performances ventilatoires et la symptomatologie respiratoire de ces professionnels.

Méthodologie

Ce projet comporte deux volets :

- Le volet expologique consiste à réaliser un mesurage, à l'aide de dispositifs portatifs, de l'exposition professionnelle aux particules ultrafines et au carbone suie. Il s'appuie sur un échantillon tiré au hasard de chauffeurs de taxis artisans franciliens²⁹ qui sont suivis pendant leurs heures d'activités quotidiennes (8 à 11 heures) ;
- Le volet épidémiologique portera sur un sous-ensemble de ces conducteurs³⁰, en fonction des niveaux d'exposition mesurés au cours de la première phase et comportera des mesurages simultanés des expositions professionnelles et des performances ventilatoires, répétés à six mois d'intervalles (printemps-été et automne-hiver).

²⁸ Étude sur l'exposition professionnelle aux polluants d'un petit échantillon (n=29) de chauffeurs de taxis artisans franciliens (Zagury et al. 2000).

²⁹ Ces chauffeurs seront tirés au sort dans la liste des membres de la Fédération Nationale des Artisans du Taxi (FNAT). À titre exploratoire, il a été décidé de recruter une centaine de participants volontaires.

³⁰ 2/3 des chauffeurs de taxis sélectionnés.

L'originalité du projet tient donc dans l'utilisation d'instruments de mesures portatifs développés au cours de ces dernières années et permettant de quantifier l'exposition aux particules ultrafines.

Les partenaires :

Isabelle Momas

Université Paris Descartes - Sorbonne Paris Cité,
EA4064

Dr Lynda Bensefa-Colas

Université Paris Descartes - Sorbonne Paris Cité,
Service de pathologies professionnelles et
environnementales, Hôpitaux Universitaires Paris
Centre, Cochin Broca Hôtel-Dieu

Durée : 36 mois

Financement ADEME : 198.016 €

Contact : isabelle.momas@parisdescartes.fr



L'exposition aux particules ultrafines chez l'enfant d'âge scolaire

Impact de l'exposition aux particules ultrafines sur la fonction ventilatoire et les symptômes respiratoires chez l'enfant d'âge scolaire : étude dans les cohortes PARIS et INMA

Isabelle MOMAS

Mots-clés : exposition, particule atmosphérique, pollution atmosphérique, trafic, appareil respiratoire, enfant, asthme, allergie, rhinite, symptôme respiratoire, enquête cas témoin, dose effet

Si la prévalence des pathologies allergiques respiratoires (comme l'asthme ou la rhinite) semble se stabiliser dans les pays industrialisés, les causes de ces pathologies restent mal connues. Parmi celles-ci, est de plus en plus évoquée l'influence du mode et du cadre de vie. S'agissant des facteurs environnementaux, leur contribution à l'aggravation et à l'exacerbation de ces pathologies est assez bien documentée.

Cependant, l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique d'origine automobile nécessite d'être explicité, notamment chez l'enfant. En effet, les expositions au cours des premières années de vie semblent déterminantes car les enfants sont plus vulnérables aux effets potentiels des contaminants environnementaux, en raison de leurs spécificités : croissance, conditions d'exposition (ex. jeux par terre, relation main-bouche...), respiration plus fréquemment par la bouche (court-circuitant ainsi la barrière filtrante nasale), etc.

Syndromes respiratoires chez l'enfant

L'étude de l'impact chez l'enfant d'une exposition aux polluants liés au trafic a fait l'objet de plusieurs travaux récents dont certains indiquent clairement le lien entre exposition au trafic et anomalie du développement pulmonaire. C'est le cas de l'étude ISAAC, qui a mis en évidence, dans six villes françaises, une association entre la prévalence³¹ de l'asthme d'effort, de l'eczéma, de la rhinite allergique,

de la sensibilisation aux pollens et les concentrations de particules (PM₁₀) estimées devant l'école.

Un questionnement plus récent porte sur les particules de diamètre inférieur à 100 nm : les particules ultrafines. Celles-ci sont principalement issues des émissions des véhicules et de phénomènes de nucléation condensant des composés volatils en particules. Par ailleurs, il existe des sources intérieures de particules ultrafines : chauffage et cuisson des aliments, tabagisme, passage de l'aspirateur, etc. Il a été récemment suggéré que de telles particules auraient des effets puissants dans les voies respiratoires ou aériennes. Mais, ces travaux ont surtout porté sur les expositions ambiantes d'adultes, plus rarement d'enfants.

La question des mesures d'exposition

De manière générale, les travaux sur les effets des particules ultrafines se heurtent à la difficulté de l'évaluation de l'exposition. Certaines équipes scientifiques considèrent l'intensité du trafic à proximité du lieu de résidence, d'autres considèrent la distance séparant une voie à fort trafic du domicile des enfants, plus rarement de leur école. Enfin, d'autres procèdent à une modélisation de l'exposition par des modèles statistiques. Le développement récent de dispositifs portatifs de mesure adaptés aux particules ultrafines va enfin permettre d'estimer l'exposition réelle de chaque individu à ces particules – exposition cumulée dans les différents lieux de vie

³¹ L'année passée et/ou au cours de la vie.

qu'il fréquente. Au-delà des mesures écologiques³², il sera ainsi possible de quantifier le véritable impact sanitaire de cette exposition en fournissant des relations de type dose-réponse qui, à ce jour, n'existent pas dans la littérature.

“

Les travaux sur les effets des particules ultrafines se heurtent à la difficulté de l'évaluation de l'exposition.

”

Le projet de recherche : UFP PARIS INMA

Ce projet de recherche consiste à réaliser un mesurage personnalisé de l'exposition aux particules ultrafines chez des enfants âgés de 8 et 9 ans. Il se niche au sein de deux cohortes, PARIS et INMA, qui documentent régulièrement, depuis la naissance, la santé respiratoire et les allergies de plusieurs milliers d'enfants et comportent un bilan de santé à 8-9 ans. Ce bilan de santé standardisé comporte un questionnaire de santé, des explorations fonctionnelles respiratoires, la mesure de la fraction du monoxyde d'azote dans l'air expiré (FeNO)³³, des tests cutanés de sensibilisation allergénique et une prise de sang avec bilan biologique.

Il a été décidé de recruter, à titre exploratoire, 100 cas et 100 témoins: soit 50 cas et 50 témoins par cohorte :

- Les cas sont des enfants présentant des sifflements persistants déclarés, depuis l'âge de 4 ans ;
- Les témoins sont les enfants indemnes de toute symptomatologie respiratoire, qu'elle concerne les voies aériennes supérieures ou inférieures, après l'âge de 4 ans.

La question qui se pose alors est « les cas sont-ils en moyenne plus exposés aux particules ultrafines ? »

Les mesures continues de particules ultrafines (nombre, diamètre moyen, surface) se font grâce au miniDISC, un capteur portatif qui permet l'estimation de l'exposition dans les différents lieux fréquentés par les enfants sélectionnés.

Les partenaires :

Isabelle Momas et Cristina Paunescu

Université Paris Descartes - Sorbonne Paris Cité, EA4064

Jordi Sunyer

Salud infantil, Infancia y medio ambiente, CREAL, Barcelone (Espagne)

Durée : 36 mois

Financement ADEME : 199.878 €

Contact : isabelle.momas@parisdescartes.fr

³² C'est-à-dire telles que l'exposition soit mesurée globalement pour une population. Les concentrations de particules sont mesurées par des stations fixes, appartenant en général à des réseaux de surveillance de qualité de l'air ou plus rarement installés pour les besoins d'une étude.

³³ Reflet de l'inflammation bronchique à éosinophiles chez le sujet asthmatique et/ou allergique.

Effets cardiovasculaires des émissions de moteur Diesel : un rôle pour le dioxyde d'azote (NO₂) ?

Effets cardiovasculaires de polluants atmosphériques d'origine automobile : étude par inhalation chez le rat de l'effet du NO₂ seul et en mélange dans des gaz d'échappement de moteurs Diesel

Christelle MONTEIL

Mots-clés : inhalation, dioxyde azote, polluant, pollution atmosphérique, particule atmosphérique, particule fine, trafic, automobile, moteur diesel, appareil cardiovasculaire, milieu urbain, insuffisance cardiaque, stress oxydant, étude d'association pangénomique

La pollution de l'air en milieu urbain demeure, aujourd'hui encore, un problème de santé publique, lié en particulier à l'accroissement du parc automobile. Si les affections respiratoires représentent une des conséquences sanitaires majeures de la pollution, les maladies cardiovasculaires figurent également au premier plan, dans la mesure où elles peuvent engager le pronostic vital. Des études récentes montrent qu'une exposition au long cours à la pollution atmosphérique, même à des niveaux modérés, peut contribuer à l'émergence de pathologies cardiovasculaires chroniques (ex. hypertension artérielle, artériosclérose, insuffisance cardiaque).

Parmi les polluants mis en cause, les particules fines³⁴ et ultrafines sont considérées comme étant majoritairement responsables des effets sanitaires. Il a été démontré, aussi bien chez le rongeur que chez l'homme, que la matière particulaire pouvait entraîner des effets négatifs sur l'appareil cardiovasculaire. Parmi les événements susceptibles de contribuer à ces effets, figurent l'importance du stress oxydant, lié à la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (EROs), et de la réponse inflammatoire. Même si l'évolution de la réglementation des émissions des véhicules roulants (normes EURO) a conduit, avec la mise en place des filtres à particules, à une réduction importante des particules primaires d'origine automobile dans l'atmosphère, le dioxyde d'azote (NO₂) lié à la présence de la catalyse d'oxydation, peut participer aux effets sanitaires.

Le dioxyde d'azote (NO₂)

Produit principalement par les véhicules et certaines activités industrielles, le dioxyde d'azote est « polluant toxique » à l'odeur âcre et piquante caractéristique. Dans l'atmosphère, il se transforme en acide nitrique, et contribue ainsi à l'acidification des milieux. Par ailleurs, il représente le principal agent responsable de la formation d'aérosols de nitrate, qui constituent une proportion importante des particules fines (PM 2,5). Il est souvent utilisé comme indicateur de la pollution atmosphérique (il entre dans le calcul de l'indice de la qualité de l'air en France par exemple). Néanmoins, peu d'études se sont attachées à évaluer l'effet de ce polluant qui représente pourtant un polluant majeur et dont les valeurs limites peuvent être fréquemment dépassées et il est encore difficile de distinguer les impacts sanitaires des émissions de NO₂ de ceux des particules et autres polluants avec lesquels il coexiste. Quelle est la part imputable au NO₂ dans les



³⁴ Particules dont le diamètre est inférieur à 2,5 microns (PM_{2,5}).

effets sanitaires observés ? Quelles sont les voies reliant l'exposition pulmonaire aux effets sur l'appareil cardiovasculaire ? Ces questions restent encore débattues.

Une cible potentielle : la mitochondrie

Les mitochondries sont des organites intracellulaires, possédant leur propre génome, et elles sont considérées comme étant le grand quartier général du métabolisme énergétique de la cellule avec la production d'une forme utilisable d'énergie, l'adénosine 5'-triphosphate (ATP). Leurs rôles vont au-delà de leur capacité d'action métabolique puisque ces organites sont également impliqués dans des processus cellulaires variés, tels que la prolifération et la mort cellulaire, l'homéostasie calcique et de nombreuses voies anaboliques telles que par exemple la synthèse des stéroïdes. Elles sont également le siège de la production d'EROs, médiateurs intracellulaires incontestés mais potentiellement dangereux pour la cellule lorsque leur production devient excessive. Il existe de nombreux travaux qui ont mis en évidence des dysfonctions mitochondriales à l'origine de maladies. De même, de nombreux mécanismes cardiotoxiques induits par des médicaments impliquent une altération des fonctions mitochondriales. Une littérature encore limitée mais croissante indique également que la mitochondrie peut être la cible de toxiques de l'environnement. On soupçonne que le NO₂, soit directement, soit indirectement, affecterait les fonctions mitochondriales entraînant un processus d'évolution chronique à l'origine de maladies cardiovasculaires.

Le projet de recherche : CARDIOX

Le projet de recherche CARDIOX s'inscrit dans ce contexte global de la compréhension des effets sanitaires du NO₂. Dans ce projet, nous évaluerons la part attribuable spécifiquement au NO₂ par rapport aux autres constituants des émissions diesel, en termes d'effets sur l'appareil cardiovasculaire. Le projet CARDIOX permettra ainsi de comparer l'effet de l'aérosol complet (en présence de particules), la fraction gazeuse totale et le NO₂ seul à concentration équivalente.

Ces effets seront mis en évidence après des expositions aiguës et répétées par inhalation chez le rat afin de suivre l'évolution d'une éventuelle dysfonction cardiaque. Par ailleurs, nous associerons à l'étude de la fonction cardiaque, des approches combinées de biochimie et biologie moléculaire. Ces approches permettront non seulement de comprendre les mécanismes d'action cellulaire mis en jeu mais aussi d'identifier des cibles précoces d'exposition aux polluants en se focalisant sur la mitochondrie.

“ On soupçonne que le NO₂ affecterait les fonctions mitochondriales entraînant un processus d'évolution chronique à l'origine de maladies cardiovasculaires. ”

Méthodologie

Au plan méthodologique l'approche retenue sera la suivante :

1. Expositions aux émissions de moteur Diesel et effets cardiovasculaires

Il s'agira d'utiliser des émissions natives d'un moteur catalysé, prélevées en amont (aérosol complet) et en aval du filtre à particules (phase gazeuse uniquement). Ces conditions permettront de mettre en évidence l'impact du filtre à particules sur les fonctions cardiovasculaire et mitochondriale ainsi que sur des paramètres biologiques tels que l'inflammation et le stress oxydant, au niveau du tissu musculaire qui forme le cœur (le myocarde), l'aorte et au niveau sanguin.

Les expositions dureront une seule fois 3 heures pour mettre en évidence des effets aigus liés aux émissions de moteur Diesel, à des concentrations proches de celles que peut inhaler l'Homme en proximité du trafic. Ces effets seront comparés à ceux mesurés après des expositions répétées réalisées pendant 3 semaines à raison de 5 jours par semaine, 3 heures par jour.

2. Expositions aux émissions de NO₂ et effets cardiovasculaires

Durant cette phase, l'impact du NO₂ seul sera évalué. Le schéma d'exposition ainsi que les paramètres fonctionnels et biologiques seront identiques à ceux mis en œuvre dans l'étape précédente.

3. Réponse cellulaire globale du myocarde

Les tissus cardiaques seront également soumis à une analyse transcriptomique qui permettra d'associer des variations génétiques avec les autres données obtenues. Cette étude pourra être utile pour identifier, au niveau moléculaire, la manière dont les polluants d'origine automobile testés ici affectent la santé cardiovasculaire. Cette étude sera menée à la fois sur les tissus cardiaques prélevés après les expositions aux émissions de moteur Diesel et après les expositions au NO₂ seul, afin de mettre en évidence une signature génique éventuellement commune entre les conditions testées.

L'analyse intégrée des résultats permettra de clarifier l'implication du NO₂ dans le développement de pathologies cardiovasculaires liées à la pollution de l'air. Elle permettra également de comprendre les mécanismes d'action qui peuvent entraîner une altération de la fonction cardiaque et d'identifier des marqueurs précoces de ces altérations. Les résultats attendus permettront d'apporter de nouveaux éléments dans l'amélioration de l'évaluation des risques et pour une évolution éventuelle de la réglementation dans le domaine de la qualité de l'air.

Les partenaires :

Christelle Monteil

Université de Rouen, UFR Médecine-Pharmacie
EA4651 ABTE/Toxemac, Rouen

Valérie Lecreur

IRSET, UMR Inserm 1085, Rennes

Paul Mulder

UFR de médecine et de pharmacie Inserm U 1096,
Rouen

Fabrice Cazier

Centre commun de Mesures, Université du Littoral
Côte d'Opale, Dunkerque

Durée : 36 mois

Financement ADEME : 198.748 €

Contact : christelle.monteil@univ-rouen.fr



Polluants atmosphériques nanoparticulaires

Polluants atmosphériques nanoparticulaires : identification, caractérisation physico-chimique et recherche de biomarqueurs de pathogénicité pulmonaire

Jean-Marc LO-GUIDICE

Mots-clés : pollution atmosphérique, matière particulaire, particule ultrafine, particule fine, souris souche BALB C, toxicité, pathologie respiratoire, broncho-pneumopathie obstructive, asthme, cancer, biomarqueur, microARN

En octobre 2013, le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a classé la pollution atmosphérique et les particules fines contenues dans la pollution atmosphérique comme cancérogènes certains pour l'homme (groupe 1). La pollution de l'air est constituée d'un ensemble complexe de polluants solides (matière particulaire) et gazeux (dioxyde de soufre, oxyde d'azote, ozone, etc.) ayant pour origine une multitude de sources naturelles et anthropogènes (trafic automobile, chauffage, activités industrielles, etc.). Les caractéristiques physico-chimiques de ces polluants dépendent des sources d'émissions, de l'intensité des émissions, des facteurs météorologiques, de la topographie locale mais également des interactions qui existent entre les différents constituants des aérosols. Les matières particulaires peuvent ainsi renfermer des molécules nocives comme des composés organiques volatils (COV), des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ou des métaux. Les particules peuvent également fixer des molécules biologiques comme des allergènes ou s'adsorber sur des pollens. Il est donc difficile de considérer les particules comme des polluants isolés et il est nécessaire de les caractériser.

Le cas des particules ultrafines

Outre les caractéristiques chimiques des particules, leur taille joue également un rôle prépondérant dans leurs effets sur la santé puisqu'elle va conditionner leurs capacités de pénétration et de rétention dans l'appareil respiratoire :

- Les particules d'un diamètre supérieur à 10 μm se déposent par collision sur les parois des voies aériennes supérieures, puis sont dégluties.
- Les particules d'un diamètre compris entre 2,5 et 10 μm (PM_{10}) pénètrent la région thoracique et atteignent les bronchioles ; engluées alors dans le mucus qui recouvre l'épithélium bronchique, les particules sont directement épurées par la clairance mucociliaire.
- Les particules fines, dont le diamètre est inférieur à 2,5 μm ($\text{PM}_{2,5}$), peuvent atteindre les régions les plus profondes de l'appareil respiratoire, les alvéoles pulmonaires, où s'effectuent les échanges gazeux entre le milieu extérieur et le sang.
- Les particules ultrafines, ou PUF, ont un diamètre inférieur à 0,1 μm ($\text{PM}_{0,1}$); si le taux de déposition dans les alvéoles pulmonaires est de l'ordre de 20% pour les particules fines, il peut atteindre 50% pour les particules ultrafines. Dans ces régions, les particules sont éliminées grâce à l'intervention des macrophages alvéolaires ; cependant, la clairance macrophagique étant beaucoup plus lente que la clairance mucociliaire, la demi-vie des particules dans les régions alvéolaires peut atteindre plusieurs mois, favorisant ainsi un remodelage tissulaire.

Les PUF posent un problème particulier supplémentaire d'ordre métrologique. En effet, si les PUF constituent une faible proportion en masse des matières particulaires (1 à 8% du total), elles sont les plus nombreuses (par exemple, 1 microgramme de matières particulaires correspond à 1000 particules de 10 µm mais à 1 milliard de particules de 0,1 µm) et possèdent une surface spécifique beaucoup plus importante que les particules plus grosses, leur conférant des capacités supérieures pour adsorber des impuretés ou réagir avec des tissus biologiques. Ces données suggèrent qu'un même polluant inhalé sous forme de particules ultrafines serait plus toxique que s'il l'était sous forme de particules plus volumineuses.

“

Il reste beaucoup d'inconnues sur le comportement des particules ultrafines dans l'organisme.

”

Vers une évolution de la réglementation

Actuellement, les normes européennes et françaises de qualité de l'air relatives aux particules portent essentiellement sur les PM₁₀ et PM_{2,5} mais en aucun cas sur les particules ultrafines. De plus, la réglementation appliquée jusqu'à présent pour le suivi de la pollution particulaire ne considère que des mesures en masse de PM par m³ d'air. Or, même si elles sont négligeables en masse, les particules ultrafines, dont la réactivité est potentiellement supérieure à celles des particules plus grosses, représentent en nombre 80% de l'aérosol urbain. Il paraît donc important de faire évoluer les normes de sorte qu'elles prennent en compte le nombre de particules plutôt que leur masse et de mieux prendre en considération les PM_{0,1}.

Les effets sur la santé

Il reste beaucoup d'inconnues sur le comportement des particules ultrafines dans l'organisme. Comment persistent-elles dans les régions alvéolaires ? Comment interagissent-elles avec les cellules épithéliales ? Par quels mécanismes pourraient-elles être impliquées dans le développement ou l'exacerbation d'affections respiratoires ?

Afin d'identifier des biomarqueurs innovants associés à la pathogénicité des PUF, l'étude de l'interaction entre l'exposition à ces polluants et la dérégulation des microARN constitue une piste de recherche prometteuse. En effet, ces petits ARN non codants jouent un rôle majeur dans la régulation de quasiment tous les processus biologiques via le contrôle de l'expression des gènes, et sont impliqués dans de nombreux processus pathologiques (cancérogenèse, fibrogenèse, etc.). Moins d'attention a été consacrée à l'étude des variations éventuelles d'expression des microARN suite à une exposition à des facteurs environnementaux. Les microARN sont soupçonnés de jouer un rôle dans l'influence néfaste de la pollution atmosphérique sur la fonction respiratoire des sujets sains et des patients atteints d'une maladie respiratoire chronique (ex. asthme, bronchopneumopathie obstructive).

Le projet de recherche : NANATMOPATH

Afin d'apporter des éléments novateurs quant aux relations entre les caractéristiques chimiques des particules atmosphériques les plus fines et leur toxicité pulmonaire, nous proposons de mener une étude toxicologique de l'impact sur la santé respiratoire de doses réalistes de fractions particulaires fines (PM_{2,5}) et ultrafines (PM_{0,18}) de polluants aériens prélevés sur un même site, localisé à l'intersection entre les autoroutes A16 et A25, la zone industrielle et la conurbation dunkerquoise.

Méthodologie

Une première approche expérimentale a été réalisée *in vitro*, utilisant des cultures primaires de cellules épithéliales bronchiques humaines ; nous envisageons de la compléter en évaluant la pathogénicité pulmonaire de ces particules sur un modèle murin, lors d'expositions aiguës et sub-chroniques. Les objectifs de ce projet sont :

1. D'allier une caractérisation physico-chimique approfondie des particules fines et ultrafines prélevées en milieu urbano-industriel ;
2. D'évaluer la bio accessibilité des métaux et métalloïdes de ces particules dans les fluides bronchiques ;

3. D'analyser leur pénétration dans les cellules épithéliales pulmonaire des souris exposées ;
4. D'évaluer leur potentiel génotoxique *in vivo* et leur impact sur l'épigénome ;
5. De rechercher et d'identifier, des voies de signalisation ou des biomarqueurs (en particulier des microARN) associés à la pathogénicité de ces polluants.

Les biomarqueurs d'exposition et de toxicité pulmonaire identifiés au cours de ce projet pourraient être ensuite évalués chez l'homme, afin d'étudier leurs corrélations à des maladies respiratoires d'origine environnementale. La validation de ces biomarqueurs permettrait une meilleure surveillance des populations exposées, notamment des populations vulnérables de patients atteints de maladies chroniques des voies respiratoires comme l'asthme et la BPCO.

Les partenaires :**Jean-Marc Lo-Guidice**

Equipe IMPECS (Impact de l'environnement chimique sur la santé humaine) – EA 4483 – Université Lille 2

Fabrice Nesslany

Laboratoire de toxicologie génétique – Institut Pasteur Lille

Laurent Alleman

Département SAGE (Sciences de l'atmosphère et Génie de l'environnement) – Ecole des Mines de Douai

Pierre Dubot

Equipe MCMC (Laboratoire Métaux et Céramiques à Microstructures Contrôlées) – CNRS UMR 7182 - Thiais

Durée : 36 mois

Financement : 199 K€

Contact : jmlo-guidice@univ-lille2.fr



La prématurité et le phénomène de multi exposition

Prématurité et multi exposition environnementale : bruit et pollution atmosphérique en milieu urbain

Frédéric MAUNY

Mots-clés : prématurité, exposition multiple, milieu urbain, bruit, pollution atmosphérique, enquête cas témoin, dose effet, femme enceinte, analyse géographique, Franche-Comté, Bourgogne

La prématurité³⁵ a de lourdes conséquences sur le devenir et le développement physique et intellectuel des enfants. En 1995 elle représentait 5,9% des naissances en France et cette proportion semble progresser depuis. Elle est associée à de nombreux facteurs (ex. déroulement de la grossesse, antécédents gynéco obstétricaux, tabagisme, conditions socio-économiques...) mais la moitié des naissances prématurées demeure à ce jour inexplicée. Au-delà des facteurs de risque connus, d'autres, d'origine « environnementale », comme la pollution atmosphérique ou le bruit, semblent pouvoir être incriminés.

La pollution atmosphérique

Le milieu urbain est un espace particulier où se mêlent simultanément des activités polluantes (ex. production industrielle, activités de transport...) et une forte densité humaine. Les polluants présents dans l'air sont d'une très grande diversité : gaz, matière condensée, solide ou liquide en suspension... Après émission, ils se dispersent dans l'air et font l'objet de réactions chimiques qui les modifient.

En Europe, le suivi de la pollution de l'air est une pratique bien établie ; des stations fixes mesurent en continu la qualité de l'air, priorisant les polluants réglementés, c'est-à-dire ceux pour lesquels des valeurs limites d'exposition ont été définies (ex. monoxyde de carbone, dioxyde de soufre, ozone...). Parmi les effets de la pollution atmosphérique sur la santé humaine, des excès de mortalité et de morbidité (cardiovasculaire et respiratoire) et d'admissions hospitalières ont été mis en évidence lors de pics de pollution.

Cette dernière décennie, des travaux se sont également orientés vers la recherche d'effets sur le déroulement de la grossesse, identifiant un lien entre pollution atmosphérique et faibles poids à la naissance et une association possible avec la prématurité. Toutefois, les questions concernant la forme de la relation dose-réponse et l'existence d'un effet seuil sont à ce jour sans réponse.

Le bruit

Depuis une trentaine d'années, les préoccupations au sujet des effets sanitaires de l'exposition sonore environnementale n'ont cessé de croître. Au-delà des effets auditifs bien connus, de nombreuses études ont pu établir un lien entre nuisances sonores et différentes pathologies (ex. cardiovasculaires, psychiatriques...). Les quelques études portant sur les effets de l'exposition sonore environnementale sur le déroulement de la grossesse conduisent à des résultats divergents, avec une tendance à l'augmentation du risque (non significative) en milieu professionnel ou en population générale. Dès lors, qu'en est-il de l'effet conjoint lié à une exposition multiple bruit et pollution atmosphérique ? Comment le quantifier et l'estimer ?

Le phénomène d'exposition multiple

En milieu urbain, la densité de la circulation routière (source d'émission commune de bruit et de polluants atmosphériques) combinée à un nombre élevé de riverains constitue les conditions « optimales » d'une multi exposition environnementale, c'est-à-dire que les riverains sont exposés simultanément à plusieurs agressions. Dès lors, comment analyser la relation

UMR 6249 CNRS/Université de Franche-Comté, CHRU-Hôpital Saint-Jacques, Centre de méthodologie clinique, Besançon

³⁵ Définie par la naissance avant 37 semaines d'aménorrhées (OMS).

entre la prématurité et chacun de ces facteurs ? Se pose aussi la question de leurs éventuels effets synergiques, c'est-à-dire que le cumul des deux agresseurs pourrait avoir un effet supérieur à la simple addition des effets.

Quelques études, conduites à l'étranger, ont analysé les effets conjoints du bruit et de la pollution de l'air extérieur sur les pathologies cardiovasculaires, sur le stress ou la gêne – mettant parfois en évidence un effet synergique. En France, de premières approches sur les multi expositions ont été initiées dans les vallées alpines³⁶ (transit à fort trafic de marchandises) puis à Champlan, village soumis à un cumul d'infrastructures et de nuisances en Essonne ; elles constituent un domaine de recherche émergent.

Le projet de recherche : PrémaBQua

L'objectif principal de l'étude PrémaBQua est d'analyser la relation entre la prématurité et l'exposition au bruit et à la pollution atmosphérique puis, d'évaluer la part relative de chacun de ces deux facteurs et leurs éventuels effets synergiques. L'idée retenue consiste à comparer le niveau d'exposition environnementale de femmes ayant accouché prématurément à celui de femmes ayant accouché à terme. On parle alors d'étude cas-témoins. Les valeurs d'exposition au bruit et à la pollution seront évaluées en façade du domicile.

Méthodologie

L'enquête porte sur 4800 naissances prématurées et à terme, la mère habitant sur les communes de Besançon ou de Dijon ayant accouché dans l'un des deux CHU entre 2005 et 2009. Trois groupes d'inclusion seront constitués et analysés séparément :

- Les grossesses uniques liées à un travail prématuré spontané ;
- Les grossesses uniques avec pathologies associées ;
- Les grossesses multiples.

A chaque cas de naissance prématurée seront associées des naissances à termes (ou témoins) appariées sur des critères de lieu d'accouchement, d'âge de la mère et du groupe d'inclusion.

L'exposition multiple est évaluée à partir de modèles d'émission-diffusion construits à l'aide des logiciels CIRCUL'AIR et ADMS-Urban pour la pollution atmosphérique et MITHRA SIG pour le niveau sonore environnemental. Le principe est de modéliser les émissions de polluants à partir des sources majeures identifiées, géo référencées et correctement estimées (principalement les voies routières et donc le trafic quantifié en termes de nombres de véhicules), puis de modéliser la diffusion de ces polluants (on parle de propagation pour le bruit) à l'échelle du site urbain. Enfin, une cartographie des niveaux de pollution est établie pour la totalité du site urbain, permettant par requête spatiale de quantifier le niveau d'exposition en tout point, et en particulier au domicile des patientes.

Les partenaires :

Frédéric Mauny et Sophie Pujol

UMR 6249 CNRS/Université de Franche-Comté, CHRU-Hôpital Saint-Jacques, Centre de méthodologie clinique, Besançon

Catherine Quantin

CHU de Dijon, Service biostatistique et informatique médicale, et UMR Inserm/université de Bourgogne 1181 « Biostatistiques, Biomathématiques, Pharmacoépidémiologie et maladies infectieuses » (B2PHI), Dijon

Nadine Bernard

UMR No 6249 CNRS/Université de Franche-Comté, Besançon

Francis Schweitzer

Atmo Franche-Comté, Besançon

Sandrine Monteiro

Atmos'air Bourgogne, Dijon

Jérôme Defrance

CSTB, Saint-Martin d'Hères

Hélène Houot

UMR No 6049 CNRS/Université de Franche-Comté, Besançon

Durée : 48 mois

Financement ADEME : 199.922 €

Contact : frederic.mauny@univ-fcomte.fr

³⁶ Projet ALPNAP, entre 2005 et 2007.



Modélisation et effets sanitaires

Pollution atmosphérique sur le territoire français : modélisation et effets sanitaires (PATer)

Emmanuel RIVIERE et Johanna LEPEULE

Mots-clés : pollution atmosphérique, polluant, perturbateur endocrinien, exposition maternelle, femme enceinte, fœtus, poids de naissance, prématurité, analyse géographique, territoire, France, épidémiologie, cohorte, fenêtre de sensibilité

Depuis les années 1990, de nombreuses études épidémiologiques ont montré des associations entre les niveaux de pollution atmosphérique et différents effets sanitaires comme les allergies respiratoires, les maladies cardio-vasculaires, et des événements liés à la santé reproductive. On a de même observé une association entre des pics de pollution et des excès de mortalité. À l'échelle européenne, il apparaît que le fait d'habiter à proximité des grands axes de circulation favoriserait le développement de pathologies chroniques, dont les coûts sont estimés à 300 millions d'euros/an³⁷.

L'exposition maternelle

De nombreuses études américaines et asiatiques indiquent une association entre l'exposition maternelle à la pollution atmosphérique et une réduction de la durée de gestation et de la croissance fœtale – cette dernière étant souvent estimée par le poids à la naissance. À plus long terme, la prématurité et un faible poids de naissance ainsi observés ont été associés à des difficultés d'apprentissage ainsi qu'à l'apparition de maladies cardio-vasculaires, métaboliques, respiratoires et neurodéveloppementales chez l'enfant et l'adulte. Mais, ces études reposent bien souvent sur les données des certificats de naissance et de nombreux événements peuvent ainsi ne pas être pris en compte (ex. déménagement en cours de grossesse, lieu de travail de la femme, tabagisme maternel actif ou passif...) : d'où des limitations sur la précision des

niveaux de pollution estimés et des facteurs de confusion (par exemple si le tabagisme est corrélé à l'exposition à la pollution atmosphérique, et que la consommation tabagique n'a pas été prise en compte dans les analyses épidémiologiques, des méfaits du tabac peuvent être indument imputés à la pollution).

En France, il y a environ 820.000 naissances par an, dont 6,6% sont prématurées. La question de l'impact de la pollution atmosphérique sur la prématurité se pose d'autant plus qu'on ne dispose pas de données qui prennent en compte les spécificités régionales en termes de sources et de niveaux de pollution de l'air. Il importe donc de disposer des outils nécessaires pour évaluer, sur l'ensemble du territoire, les effets sanitaires liés à la pollution atmosphérique.

Modélisation

Quelques études, menées à l'échelle locale comme la cohorte EDEN³⁸, ont montré l'intérêt d'une caractérisation fine des variations intra-urbaines, mais leurs effectifs, trop restreints, ne permettaient pas d'étudier les effets des polluants atmosphériques sur la prématurité, qui est un événement peu fréquent. La cohorte ELFE (Étude Longitudinale Française depuis l'Enfance)³⁹ offre la perspective de réaliser de telles études en France.

La convergence des progrès réalisés pour l'évaluation des polluants dans l'air, des méthodes et des résultats

³⁷ Projets européens APHEKOM et ESCAPE.

³⁸ Cohorte EDEN (n=2002 couples mère-enfant) centrée sur les maternités des CHU de Poitiers et Nancy.

³⁹ Cohorte de 18 000 couples mère-enfant dont le recrutement a été réalisé en 2011 à l'échelle de la France métropolitaine.

des études épidémiologiques autorise pour la première fois en France, la réalisation d'un maillage national à haute résolution spatiale qui permettra d'étudier de manière fine les relations entre les niveaux de pollution et les issues de grossesse, mais également d'autres événements de santé.

“

Il importe de disposer des outils nécessaires et avec une très haute résolution spatiale pour évaluer, sur l'ensemble du territoire, les effets sanitaires liés à la pollution atmosphérique.

”

Le projet de recherche : PATer

Les objectifs du projet PATer sont de :

- Intégrer des données de simulation à haute résolution des organismes régionaux⁴⁰ agréés de surveillance de la qualité de l'air et de l'INERIS à l'échelle nationale, permettant pour la première fois en France, de produire une base de données couvrant l'ensemble du territoire avec une très haute résolution.
- Mettre les résultats de cette base de données à disposition des épidémiologistes de l'INSERM afin d'étudier les effets sanitaires de la pollution atmosphérique sur les issues de grossesse dans la cohorte ELFE.

Méthodologie

La caractérisation de l'exposition à la pollution de l'air s'appuie sur des modèles de simulation déjà validés localement à l'aide des outils de mesure existants⁴¹. Parmi ces outils de simulation, le modèle CHIMERE⁴² permet de produire des cartes de qualité de l'air à l'échelle de la France métropolitaine, avec une résolution de 5 km x 5 km et une descente d'échelle permettant d'atteindre une résolution

kilométrique. Ce modèle est également mis en œuvre à l'échelle de la plupart des régions métropolitaines. En complément, les grandes agglomérations bénéficient de modèles à l'échelle urbaine⁴³, sur des maillages très fins de l'ordre de quelques dizaines (en proximité routière) à quelques centaines de mètres, qui permettent d'évaluer la qualité de l'air à proximité des principales sources émettrices.

Les données seront ensuite utilisées pour déterminer l'exposition des femmes durant leur grossesse et les conséquences de cette exposition sur le développement intra-utérin et la prématurité.

Les partenaires :

Emmanuel Rivière

ASPA, Schiltigheim

Johanna Lepeule

Inserm, UGA U1209, Institut Albert Bonniot, Grenoble

Pierre-Yves Robic

Observatoire régional de l'air en Midi-Pyrénées, Colomiers

Jonathan Virga

Air PACA, Marseille

Fabrice Dugay

Airparif, Paris

Alexandre Ockler

Air Lorraine, Villers-lès-Nancy

Arnaud Rebours

Air Pays de la Loire, Nantes

Agnès Hulin

ATMO Poitou-Charentes, Périgny

Anne Laborie

ATMO France, Paris, coordinateur du projet

Laure Malherbe

Ineris, Verneuil-en-Halatte

Autres membres du COPIL du projet : InVS

Mathilde Pascal et Malek Bentayeb

Durée : 39 mois

Financement : 232 K€

Contacts : ERIVIERE@atmo-alsace.net

johanna.lepeule@univ-grenoble-alpes.fr

⁴⁰ Regroupés au sein de la fédération ATMO France.

⁴¹ 2.000 analyseurs sur 750 sites de mesure et campagnes de mesures par camions laboratoires et/ou échantillonneurs passifs.

⁴² Co-développé par l'IPSL et l'Ineris en 2013.

⁴³ Deux modèles sont principalement mis en œuvre à l'échelle urbaine par les AASQA : le modèle ADMS Urban, distribué en France par la société NUMTECH et le modèle SIRANE, développé et mis à disposition par l'Ecole Centrale de Lyon.

Les effets indirects de la pollution atmosphérique

Toxicité neurodéveloppementale d'une exposition gestationnelle à la pollution atmosphérique. Effets à court et à long terme de l'inhalation répétée de particules de fumées de diesel chez le lapin

Henri SCHROEDER

Mots-clés : pollution atmosphérique, polluant, fumée, moteur diesel, inhalation, trouble développement, gestation, fœtus, placenta, développement postnatal, système olfactif, odorat, cerveau

Si des effets néfastes de la pollution atmosphérique sur la santé humaine sont désormais admis (notamment les effets respiratoires et cardiovasculaires), cette liste n'est en rien limitative. Ainsi, des études épidémiologiques récentes ont mis en évidence l'existence d'une association entre la pollution atmosphérique et l'apparition de troubles neurocomportementaux, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Dans des zones urbaines où le niveau de pollution atmosphérique est élevé, l'autopsie de personnes décédées indique que des particules fines et ultrafines sont présentes dans le système respiratoire mais aussi dans le système nerveux central. Celles-ci seraient ainsi transportées de la cavité nasale vers le cerveau, ce qui suggère que le système olfactif pourrait être une voie d'entrée privilégiée, du fait de sa position unique à l'interface entre l'air et le cerveau. Des modulations du fonctionnement du système olfactif pourraient donc constituer un indicateur précoce de troubles neurobiologiques plus centraux. C'est ainsi que, par exemple, une diminution de la sensibilité olfactive dès l'âge de 20-30 ans a été observée, dans des populations particulièrement exposées.

Le concept de programmation fœtale

Le développement d'un individu dépend non seulement de son patrimoine génétique mais aussi de son environnement, aussi bien au cours de la période postnatale que lors de la vie intra-utérine.

Connu sous le nom de DOHaD⁴⁴, le concept de programmation fœtale revient à admettre qu'il existe un impact des conditions environnementales dans lesquelles l'individu se développe *in utero* (via l'exposition de la mère) pouvant l'affecter à long terme. De plus, un nombre croissant de données, qu'elles soient issues de travaux de laboratoire et/ou épidémiologiques, suggèrent que l'exposition aux polluants environnementaux au cours de la phase précoce de développement (grossesse et allaitement) est à même d'induire, à l'âge adulte, des troubles neurocomportementaux qui peuvent être préjudiciables à la santé de l'individu.

En milieu urbain, compte-tenu de l'exposition de populations importantes à la pollution atmosphérique, et plus particulièrement à celle dues aux particules, l'impact de l'exposition à cette phase particulière sur la santé constitue un sujet d'actualité majeur dans des populations sensibles. Peu d'informations sont actuellement disponibles concernant les effets de ce type de pollution suite à une exposition *in utero* sur le développement du fœtus et ses conséquences à court et à long termes sur le devenir de la descendance. Quelles sont ainsi les conséquences d'une exposition indirecte de l'individu aux particules survenant au cours de la gestation, au travers de l'organisme maternel, sur le développement du fœtus et le devenir à long terme de l'individu ? Quels sont les possibles effets transgénérationnels d'une telle exposition ?

⁴⁴ En anglais : « *Developmental origins of Health and Diseases* ».

Le projet de recherche : BRAINAIRPOLL

Le projet BRAINAIRPOLL s'inscrit dans le prolongement du programme de recherche EPAPP⁴⁵, dont les résultats encore préliminaires confirment l'impact de la pollution atmosphérique liée à l'émission de fumées diesel sur le développement fœto-placentaire et la toxicité potentielle de l'exposition précoce à ce type d'émissions.

L'objectif du projet est d'étudier les répercussions de l'exposition quotidienne et répétée de lapines gestantes aux particules de fumées de moteur diesel sur le développement neurocomportemental des jeunes. Les investigations seront menées au niveau des voies olfactives, qui constituent une interface de première importance entre le liquide amniotique et le système nerveux central ainsi qu'un axe de transfert direct de nombreuses molécules vers le tissu cérébral, et au niveau des territoires cérébraux plus centraux impliqués dans la régulation des fonctions émotionnelles et cognitives.

“ *Le concept de programmation fœtale revient à admettre qu'il existe un impact des conditions environnementales dans lesquelles l'individu se développe in utero (via l'exposition de la mère) pouvant l'affecter à long terme.* ”

L'originalité du projet BRAINAIRPOLL est de s'intéresser aux effets indirects de la pollution atmosphérique sur les individus nés de mères exposées au cours de la gestation, de manière à fournir des éléments de caractérisation du risque de l'exposition aux particules atmosphériques, à plusieurs stades de la vie.

⁴⁵ Effets de la Pollution Atmosphérique sur la fonction Placentaire et le développement Postnatal : programme soutenu par l'ANR depuis 2012 (dans le cadre de l'APR CESA) qui vise à étudier les effets sur le développement de la sphère fœto-placentaire, de l'inhalation de particules de fumées de moteur diesel par la lapine gestante, à des niveaux d'exposition comparables à ceux enregistrés en milieu urbain.

Méthodologie

L'utilisation de ce modèle animal, reproduisant au mieux les conditions d'exposition de la femme enceinte, devrait permettre d'évaluer les risques encourus au cours de cette période sensible qu'est la grossesse et participer ainsi à la définition des conduites de prévention à mettre en place.

Un aspect particulièrement novateur de ce projet est qu'il étudie les conséquences de l'exposition chronique au niveau de trois générations successives (F0, F1 et F2).

Les partenaires :

Henri Schroeder

Université de Lorraine – URAFPA, Inra USC340 – Vandœuvre-lès-Nancy

Christine Baly

Inra – UR 1197, Unité de Neurobiologie de l'Olfaction – Jouy-en-Josas

Pascale Chavatte-Palmer

Inra – UMR 1198 Biologie du Développement et Reproduction - Jouy-en-Josas

Christophe Nemos

Université de Lorraine – Inserm U954 - Vandœuvre-lès-Nancy

Durée : 36 mois

Financement : 195.749 K€

Contact : henri.schroeder@univ-lorraine.fr

Les vésicules extracellulaires comme nouveaux biomarqueurs d'exposition

Les vésicules extracellulaires comme nouveaux biomarqueurs de toxicité des polluants environnementaux

Dr Perrine MARTIN

Mots-clés : vésicule extracellulaire, cellule, biomarqueur, toxicité, pollution atmosphérique, particule atmosphérique, particule fine, polluant, environnement, maladie pulmonaire, cancer, appareil respiratoire, Dunkerque, Nord-Pas de Calais

La France est le 3^{ème} pays le plus touché par la pollution atmosphérique liée aux particules en Europe. Dans la région Nord-Pas de Calais, les teneurs en particules atmosphériques dépassent régulièrement les normes fixées par l'Union européenne. Ainsi, Dunkerque et sa région ont subi, en 2013, 85 jours d'épisodes de pollution pour les particules en suspension dans l'air, dont 8 au-delà du niveau d'alerte. En 2014, ce sont 51 jours de dépassement qui ont été enregistrés, dont 8 excédant à nouveau le niveau d'alerte. Or, des études de type écologique ont montré des corrélations entre les niveaux de pollution atmosphérique et divers indicateurs de santé (ex. arrêts de travail, hospitalisations...). Par ailleurs, le tabac arrive en tête de toutes les causes de cancers, loin devant les autres facteurs. Chaque année en France, 78 000 décès, dont 47 000 par cancer, sont liés à sa consommation. Il constitue ainsi la première cause de mortalité évitable par cancer : on estime que, sans tabac, un quart des décès par cancer pourrait être évité.

Pollution, particules et cancer

Ces dernières années, la pollution atmosphérique, et notamment les particules fines qui la constituent, a attiré une attention particulière en tant que facteur en cause dans l'incidence croissante des maladies respiratoires, notamment le cancer pulmonaire. Ces particules fines, de diamètre aérodynamique inférieur à 2,5 μm (PM_{2.5}), sont en effet connues pour augmenter l'incidence des pathologies tumorales notamment au niveau pulmonaire. Elles

peuvent pénétrer profondément dans les poumons et atteindre les alvéoles où elles exercent leurs effets toxiques, notamment en interagissant avec les macrophages alvéolaires et les cellules épithéliales pulmonaires. Tout comme la fumée de tabac, la pollution de l'air ainsi que les particules atmosphériques ont été classées cancérigènes certains pour l'homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer (Circ).



*Port industriel de Dunkerque
(Auteur : Perrine Martin)*

Toutefois, on connaît peu de biomarqueurs d'exposition et d'effet à la fumée de tabac et aux PM_{2.5} notamment associés à la cancérogenèse pulmonaire, et qui permettraient une meilleure surveillance des populations exposées, grâce à l'instauration de dépistages à des stades réversibles des processus pathologiques.

Les vésicules extracellulaires

Les vésicules extracellulaires (EV) sont de petites vésicules membranaires, dont le diamètre est compris entre 30 et 1000 nm suivant leur type. Elles peuvent être libérées par tous types cellulaires (incluant les leucocytes, les plaquettes, les cellules épithéliales...) et se retrouvent pour une grande majorité, dans les liquides biologiques (ex. sang, urine, lavages broncho-alvéolaires (LBA)...). Elles contiennent une grande variété de facteurs, comme des acides nucléiques (dont des miARN⁴⁶), des protéines et des lipides, faisant de ces EV un moyen de transport et de communication intercellulaire particulièrement influent. Lors de processus pathologiques comme le cancer, elles constituent des vecteurs d'informations biologiques entre les cellules, ce qui leur confère deux propriétés fondamentales :

- La capacité de modifier le phénotype de la cellule-cible avec laquelle elles vont interagir ;
- La possibilité de les utiliser comme biomarqueurs, notamment lorsqu'elles proviennent de cellules cancéreuses.

Alors que jusqu'à présent, peu d'études ont porté sur la libération ou des changements de profil d'EV en réponse à l'exposition aux particules atmosphériques, plusieurs travaux récents ont montré un lien fort entre exposition au tabac et production d'EV. On a ainsi observé une induction de la libération de EV en réponse à l'exposition à de l'extrait de fumée de tabac. De même, il semble que fumer engendre des changements de profil en miARN des vésicules circulant dans le plasma chez des adultes sains. Les EV ont également été proposées comme biomarqueurs dans le diagnostic de ces différentes pathologies cancéreuses, notamment pulmonaires.

“ Les vésicules extracellulaires (EV) sont de petites vésicules membranaires, proposées comme biomarqueurs dans le diagnostic de différentes pathologies cancéreuses, notamment pulmonaires. ”

Le projet de recherche : VESITOX

L'un des objectifs du Plan Cancer 2014-2019 est de « développer la connaissance, l'observation et la surveillance des cancers liés à des expositions environnementales ». Dans ce contexte, le but de ce projet est de caractériser les EV et leur contenu (miARN, protéines) produites après exposition aux PM_{2,5} ou au tabac dans le but d'identifier des biomarqueurs d'exposition et d'effet de ces polluants environnementaux. Ce projet s'organise en deux grandes parties :

- 1) Identifier des biomarqueurs d'exposition à partir d'EV. Pour cela deux modèles seront utilisés :
 - Pour mimer l'exposition *in vitro* des macrophages alvéolaires à des particules atmosphériques, des monocytes THP-1 ou sanguins seront exposés à des particules fines (PM_{2,5}) prélevées à Dunkerque.
 - Afin d'obtenir un modèle *ex vivo* d'exposition à la fumée de tabac, des lavages broncho alvéolaires⁴⁷ issus de sujets fumeurs et non-fumeurs seront obtenus.

⁴⁶ Petits ARN simple brin non codants (20 à 24 nucléotides) présents dans la grande majorité des organismes vivants. Ils régulent l'expression génique de manière post-transcriptionnelle, soit en inhibant la traduction de l'ARN messenger (ARNm), soit en provoquant sa dégradation.

⁴⁷ La réalisation de lavages broncho-alvéolaires requiert l'inclusion de sujets, non-fumeurs *versus* fumeurs, candidats à la fibroscopie bronchique. Elle implique le consentement éclairé des candidats et l'inscription de l'étude dans le cadre de la loi sur la recherche biomédicale (accord du CCP obtenu le 20/11/2011). Les LBA sont réalisés sous endoscopie, après anesthésie locale nasopharyngée.

Dans les deux cas, les EV seront isolées, à partir du milieu de culture des macrophages ou des surnageants de LBA, puis caractérisées en recherchant des marqueurs précoces de cancérogenèse comme des miARN et des protéines caractéristiques.

- 2) Identifier des biomarqueurs d'effet en exposant des cellules épithéliales pulmonaires (BEAS-2B) aux EV isolées précédemment et mesurer la modification de leur phénotype par l'expression aux EV isolées précédemment et mesurer la modification de leur phénotype par l'expression de gènes ou la production de protéines impliquées dans l'inflammation ou la cancérogenèse.

Au terme de cette étude, nous disposerons ainsi de nouvelles connaissances sur : (i) le comportement des cellules pulmonaires, telles que les macrophages, après exposition à des polluants environnementaux et (ii) la composition des EV produites en réponse et (iii) leurs effets sur des cellules épithéliales bronchiques. Nous pourrions ainsi déterminer si les EV sont capables de transmettre les effets délétères des PM2.5 et de la fumée de tabac et également si elles peuvent être utilisées comme biomarqueurs d'exposition et d'effet.

Les partenaires :

Dr Perrine Martin

EA4492, Unité de chimie environnementale et interactions sur le vivant, Université du Littoral-Côte d'Opale, Dunkerque

Dr Fabrice Cazier

Centre commun de mesures, Université du Littoral-Côte d'Opale, Dunkerque

Dr Françoise Roy Saint-Georges

Groupement des hôpitaux de l'Institut catholique de Lille (GHICL), Hôpital Saint-Philibert, Service de pneumologie

Durée : 36 mois

Financement Itmo cancer : 169.520 €

Contact : perrine.martin@univ-littoral.fr



Vers une mesure du potentiel oxydant des particules fines

Identification d'un indicateur du potentiel oxydant des particules atmosphériques

Armelle BAEZA

Mots-clés : indicateur, oxydation, particule atmosphérique, pollution atmosphérique, trafic, combustion, stress oxydant, espérance vie, cardiopathie, bronchopneumopathie obstructive

Les incidences négatives des particules fines sur la santé humaine font de la pollution atmosphérique, un problème majeur de santé publique comme l'illustrent de nombreuses études. Ainsi, le projet européen APHEKOM⁴⁸ souligne que, si l'exposition à long terme aux particules fines⁴⁹ était réduite à 10 µg/m³, l'espérance de vie pour les personnes de 30 ans et plus pourrait augmenter de 22 mois, selon les villes et leurs niveaux de pollution. Mais on ignore le seuil au-dessous duquel, ces particules seraient inoffensives et s'il n'existe pas des paramètres plus pertinents que la masse des particules pour évaluer l'impact de la pollution atmosphérique sur la santé. De telles connaissances seraient très utiles dans le contexte de la révision de la directive cadre européenne concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe⁵⁰.

La pollution atmosphérique est complexe et difficilement mesurable dans sa totalité. Une première composante en est celle engendrée notamment par le trafic qui demeure une préoccupation constante. Parmi les approches envisagées, la mesure des concentrations de suie est souvent citée car elle donne une bonne indication sur les émissions liées au trafic automobile (diesel). Outre les automobiles, il existe d'autres sources de polluants dans l'atmosphère de natures et d'origines diverses (industrielle, agricole, chauffage domestique...). Il est proposé dans ce projet une approche, qui pourrait donc compléter la mesure des

suies : la mesure du potentiel oxydant (PO) de certaines sources d'aérosols.

Le stress oxydant

L'exposition des cellules aux particules fines induit ce qu'on appelle le stress oxydant (ou oxydatif). Les particules fines qui pénètrent l'intérieur des cellules génèrent un excès d'espèces réactives oxygénées (ERO)⁵¹ qui peut déborder les défenses anti-oxydantes que la cellule utilise pour rétablir l'équilibre. Il en résulte des conséquences néfastes, voire irréversibles, pour l'organisme : destruction cellulaire impliquée dans certaines pathologies (cancers, maladies cardio-vasculaires...), réaction inflammatoire ou affaiblissement des défenses immunitaires.

Il a été observé à Paris que des particules fines, prélevées en différents lieux, contenaient des composés métalliques (contenant du cuivre par exemple), mais aussi des composés organiques (tels les quinones, les hydrocarbures aromatiques polycycliques ou HAP) susceptibles d'entraîner la génération des EAO.

Selon le niveau de stress oxydant, les réponses cellulaires varient :

- Lorsque celui-ci est faible, la cellule réagit par l'activation de ses systèmes de défense anti-oxydante ;

RMCX-UMR CNRS 8251 Université Paris Diderot-P7

⁴⁸ www.aphekom.org

⁴⁹ Moins de 2,5 microns de diamètre (PM_{2,5}).

⁵⁰ Directive No 2008/50/CE.

⁵¹ Appelées aussi « dérivés réactifs de l'oxygène ». Ce sont des composés très réactifs, comme des radicaux libres, qui peuvent endommager les protéines, lipides et acides nucléiques présents dans la cellule.

- À un niveau intermédiaire, d'autres voies de signalisation sont activées conduisant à la libération de médiateurs pro-inflammatoires.

Enfin, si le niveau de stress est excessif, les lésions oxydatives deviennent trop importantes pour permettre leur réparation – ce qui déclenche une mort cellulaire par apoptose ou nécrose.

Les effets des particules ultrafines

Il est connu que les particules fines pénètrent profondément dans les voies respiratoires et peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires où elles s'accumulent. D'autre part, on sait que les particules ultrafines peuvent franchir les barrières épithéliales, et passer dans le sang pour atteindre d'autres organes.

Les particules fines auraient des effets adverses pour la santé, du fait du stress oxydant qu'elles provoquent, associé le plus souvent à une réponse pro-inflammatoire pulmonaire locale avec, pour conséquence indirecte, un relargage de médiateurs de l'inflammation dans la circulation générale où ils exerceraient leurs effets délétères sur les cellules endothéliales⁵². Il en résulte un dysfonctionnement potentiel du système cardio-vasculaire (modifications de la viscosité sanguine et des processus de coagulation, déstabilisation des plaques d'athérome associée à des phénomènes de thrombose, dysfonctionnement endothélial...).

Le projet de recherche : POTOX

Compte tenu du rôle majeur joué par le stress oxydant dans les mécanismes de toxicité des particules fines, l'idée a émergé d'exploiter une mesure de potentiel oxydant (PO) comme indicateur prédictif de leur toxicité.

Un tel indicateur serait précieux pour évaluer l'efficacité de mesures de gestion, par exemple évaluer les bénéfices sanitaires liés à la mise en œuvre d'actions locales de réduction des émissions de particules. Différents indicateurs ont été expérimentés, notamment à Londres et Los Angeles et en Europe. Mais aucune évaluation critique de

l'ensemble de ces méthodes expérimentales n'a été vraiment réalisée. Le projet POTOX vise avant tout à évaluer la pertinence de ces différents tests disponibles afin d'en retenir un qui puisse être considéré comme un indicateur fiable pour des conditions atmosphériques réelles contrastées (ex. combustion de biomasse, proximité de trafic...).



Station parisienne de mesure

Le cahier des charges est complexe. Cet indicateur doit idéalement intégrer les différents aspects impliqués dans la réactivité des particules fines. Comment « mimer » ce qui se passe à l'interface air-poumon ? Comment caractériser les particules fines issues du trafic et celles prélevées en stations urbaines de fond ? Comment caractériser le PO de ces particules ?

Méthodologie

Pour prendre en compte une large gamme d'indicateurs biologiques éprouvés, le projet POTOX se fonde sur des stratégies innovantes :

- Prélèvement de particules PM_{2.5} d'une part sur une station parisienne de proximité au trafic (station AIRPARIF, porte d'Auteuil) et d'autre part à la station SIRTA représentative de la pollution particulaire en Ile-de-France

⁵² Situées dans les parois internes des vaisseaux sanguins et du cœur.

afin d'échantillonner des aérosols liés à la « combustion bois » en période hivernale, notamment lors de vagues de froid, caractérisées par des pics de pollution liés au chauffage. Deux stratégies de prélèvements ont été mises en œuvre : des prélèvements en continu sur 3 semaines pour de très grandes quantités de particules pour la mise au point des tests et 22 prélèvements journaliers (24h) afin d'évaluer l'évolution temporelle du test PO retenu.

- Mise à la disposition des équipes du projet, des échantillons communs de particules (différentes tailles et différentes sources) pour favoriser la mise au point des développements analytiques de chimie et biologie et pouvoir ensuite les transposer à une très large communauté.

L'originalité de ce projet n'est pas uniquement méthodologique ou opératoire mais il permettra d'améliorer les connaissances sur les propriétés physico-chimiques liées à la combustion de biomasse (chauffage bois) et d'établir le lien avec son potentiel oxydant – l'objectif final de ce projet étant de doter la communauté française d'un indicateur qu'elle ne possède pas à l'heure actuelle.

Résultats

Les prélèvements sur le site trafic à Porte d'Auteuil réalisés de septembre à novembre 2013 présentent une faible contamination par des PM non issues du trafic local. La campagne d'échantillonnage en fond atmosphérique a été reportée en 2015, l'hiver précédent ayant été trop doux et donc peu propice à la production de PM issues de la combustion de la biomasse. Les caractérisations physico-chimiques sont en cours de finalisation.

Cinq tests d'évaluation du potentiel oxydant intrinsèque ont été mis au point : i) détection de l'anion superoxyde et du radical hydroxyl par résonance paramagnétique électronique, ii) test d'oxydation de la sonde CM-H₂DCFDA, iii) test de déplétion d'un agent réducteur : le DTT, iv) test de déplétion de 3 anti-oxydants du fluide respiratoire et v) test de détection de cassures dans un ADN plasmidique. Les PM_{2.5} répondent positivement dans tous les tests effectués à des degrés divers selon les

lots suggérant que chacun de ces tests est susceptible de révéler des particularités spécifiques à chacun de ces lots. Le test de déplétion de 3 anti-oxydants a été retenu pour l'analyse des filtres journaliers car il peut être réalisé directement sur les filtres sans passer par une étape d'extraction des particules à partir du filtre. On observe des différences de réactivité selon les jours qui restent à mettre en relation avec la composition chimique des PM_{2.5}.

Les effets biologiques des PM_{2.5} ont été étudiés à la fois sur les cellules épithéliales respiratoires humaines (NCIH-292) et sur les cellules endothéliales d'artères pulmonaires humaines (HPAEC). Nous avons caractérisé les réponses de ces cellules : i) au stress oxydant par la mesure du statut rédox intracellulaire par suivi de l'oxydation de la sonde H₂DCFDA, ii) la mesure de l'expression d'enzymes anti-oxydantes (HO-1 et SOD-2), la prise en charge des composés organiques par l'étude de l'expression d'enzymes du métabolisme des xénobiotiques (CYP1A1 et NQO-1) et iii) l'induction d'une réponse pro-inflammatoire par l'étude de l'expression et de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et IL-8). A ce stade d'avancement du projet, il n'a pas été observé de corrélations évidentes entre les tests PO et les réponses cellulaires en particulier avec la réponse pro-inflammatoire qui est une réponse intégrative de la cellule aux différents constituants des particules et représentative des effets potentiels in vivo. Ceci tient probablement au fait que les tests PO mis en œuvre ne peuvent rendre compte de la production d'ERO cellulaires liés à la métabolisation des composés organiques. La mise en perspective des analyses chimiques avec les données PO et les réponses cellulaires permettront de dégager des conclusions argumentées.

Les partenaires :

Pr A. BAEZA

RMCX-UMR CNRS 8251 Université Paris Diderot-P7

Dr J. SCIARE

CR-CNRS au LSCE unité mixte CNRS-CEA-UVSQ

Dr I. BAUDRIMONT

CRCTB, INSERM 1045, Université de Bordeaux

Durée : 42 mois

Financement ADEME : 263 K€

Contact : baeza@univ-paris-diderot.fr



Les actions de l'Anses : les risques liés à la pollution atmosphérique

Le champ de la santé-environnement constitue un domaine prioritaire pour les travaux d'évaluation des risques de l'Anses, avec notamment le défi du développement des maladies chroniques dont le facteur environnemental mérite d'être mieux documenté. La problématique de la pollution atmosphérique est une problématique environnementale d'ampleur.

Depuis de nombreuses années, la connaissance des effets sanitaires de la pollution de l'air ambiant par un grand nombre de polluants chimiques est clairement objectivée ; il est ainsi établi qu'une concentration trop forte de particules ou de certains polluants présente des risques sanitaires avérés. En vue d'un appui à l'élaboration de seuils d'information et d'alerte du public pour les particules dans l'air ambiant, l'Agence a publié en 2009 un rapport sur l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique urbaine. Ses conclusions stipulaient que les effets à court terme des particules doivent être pris en compte mais, qu'au vu des études sur le sujet, la priorité devait être donnée aux effets à long terme, et qu'une politique visant à « *l'abaissement de la valeur moyenne de la concentration particulaire sur le long terme amènerait à un bénéfice sanitaire plus important qu'une stratégie de gestion focalisée sur les pics journaliers de pollution particulaire.* » Ceci reste vrai aujourd'hui.

Au-delà, de la question de la gestion des alertes et des pics, c'est donc la lutte contre la pollution chronique, tous les jours, toute l'année, qui doit être privilégiée par la mise en place de mesures permanentes de maîtrise des émissions. L'enjeu aujourd'hui se situe en termes de gestion des risques (prendre des mesures et les faire appliquer), dans la mesure où l'état des connaissances scientifiques est bien établi pour un très grand nombre de polluants chimiques.

Au sein de l'Anses, une entité se consacre à l'évaluation des risques liés à l'exposition aux milieux aériens (pollution atmosphérique mais aussi pollution de l'air intérieur), appuyée par un collectif d'experts de 22 scientifiques extérieurs, sélectionnés par appel à candidature ouvert sur des critères de compétence scientifique, d'indépendance et de pluridisciplinarité.

L'Anses a toutefois deux études en cours :

- **Une sur l'état des connaissances de la physico-chimie des particules de l'air ambiant.** Le lien entre les concentrations en particules PM₁₀ et PM_{2,5} et des effets sanitaires est établi, mais on ne connaît pas de façon précise le rôle de la composition et de la granulométrie de l'aérosol particulaire. Ces éléments peuvent être très utiles pour mieux cibler les mesures de réduction relatives aux sources d'émission de particules. Par ailleurs, concernant la source « trafic routier », il est prévu de définir l'évolution rétrospective et prospective des émissions de particules selon le parc roulant français et des cycles se rapprochant d'usage réel, en considérant différents scénarios. Ces éléments pourront être mis en regard avec les données d'émission disponibles concernant les autres sources de particules.
- **La deuxième concerne la surveillance nationale des pesticides dans l'air ambiant :** c'est une mesure du nouveau plan national santé environnement (2015-2019), qui va conduire l'Anses, d'une part, à identifier une liste prioritaire de 10 à 20 substances pesticides à surveiller et, d'autre part, à émettre des recommandations en termes de modalité de surveillance. Ces travaux font suite à l'état des lieux des connaissances quant à la présence de résidus de pesticides dans le compartiment aérien et les environnements intérieurs que l'Agence avait lancé en 2008 dans le cadre de l'Observatoire des

Résidus de Pesticides (ORP). Ces travaux avaient abouti, en octobre 2010, à la publication d'un rapport de « *Recommandations et perspectives pour une surveillance nationale de la contamination de l'air par les pesticides* ».

Enfin, il est important de souligner que ces travaux portent essentiellement sur les contaminants chimiques de l'air. Or, il serait pertinent de définir également un cadre pour la surveillance biologique de l'air. Ainsi, l'Agence a travaillé sur l'impact sanitaire lié à l'exposition aux pollens, avec de possibles interactions entre pollens et polluants chimiques, la prise en compte des conséquences du changement climatique, et les liens entre allergies respiratoires et alimentaires.



Les actions de l'ADEME

L'ADEME est un établissement public sous la tutelle conjointe des ministères de l'Environnement et de l'Energie, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. L'ADEME est l'opérateur de l'État pour accompagner la transition écologique et énergétique, elle participe à la mise en œuvre des politiques publiques dans les domaines de l'environnement, de l'énergie et du développement durable. Afin de leur permettre de progresser dans leur démarche environnementale, l'ADEME met à disposition des entreprises, des collectivités locales, des pouvoirs publics et du grand public ses capacités d'expertise et de conseil.

Elle aide en outre au financement de projets, de la recherche à la mise en œuvre, et ce, dans les domaines suivants : la gestion des déchets, la préservation des sols, l'efficacité énergétique et les énergies renouvelables, la qualité de l'air et la lutte contre le bruit. L'ADEME est ainsi amenée à évaluer les risques environnementaux et sanitaires introduits par les technologies et projets d'aménagement dans ses domaines de compétences, et soutient des recherches pour mieux comprendre, caractériser, évaluer et développer des outils d'aide à la décision ainsi que des solutions de réduction et de traitement des sources et des impacts.

L'ADEME collabore étroitement depuis 2009 avec l'Anses en étant partenaire du Programme national de recherche Environnement Santé Travail. Entre 2009 et 2016, cette collaboration a permis de financer 30 projets de recherche, six concernant la qualité de l'air sont présentés dans ce numéro des Cahiers de la recherche. Pour deux autres projets de ces cahiers, l'ADEME a participé au financement de thèses associées. L'ADEME est très impliquée dans la définition et la mise en œuvre des politiques publiques en faveur de la qualité de l'air et veille à la bonne articulation entre l'objectif de réduction des émissions de GES et l'amélioration de la qualité de l'air. Elle participe ainsi à l'acquisition des connaissances nécessaires aux politiques publiques et à leur évaluation, (notamment au travers de sa participation à l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur), et soutient le développement de solutions de préservation et d'amélioration de la qualité de l'air avec des appels à projets de recherche (PRIMEQUAL (Programme de Recherche inter organismes pour une Meilleure Qualité de l'Air à l'échelle Locale), porté par le Commissariat général au développement durable et l'ADEME, et Cortea (Connaissances, Réduction à la source et Traitement des Emissions dans l'Air) appel à projets de recherche de l'ADEME), ainsi que l'innovation et l'expérimentation (notamment via AACT-AIR, les investissements d'avenir), et en particulier dans les domaines de la mobilité, du bâtiment, de l'urbanisme, de l'agriculture, de l'industrie, des sites et sols pollués, avec une action prioritaire envers le chauffage individuel au bois et le brûlage à l'air libre.

Par ailleurs, l'ADEME soutient la RDI (recherche, développement et innovation) dans le domaine de la gestion des déchets et des sites et sols pollués. Les questions de recherche en lien avec les impacts sanitaires et environnementaux sont abordées au sein d'appels à projets de recherche dédiés (Appel à projets CIDE pour le traitement des déchets et Appel à projets GESIPOL pour la GESTION Intégrée des sites PoLlués)).

L'ensemble de ces soutiens à la RDI vise à la mise en œuvre du programme « Qualité de l'air, impacts sur la santé et l'environnement » de la stratégie recherche 2014-2020 de l'ADEME, dont les objectifs sont d'accompagner et évaluer la mise en œuvre d'actions concrètes et efficaces de préservation et d'amélioration de la qualité de l'air, de développer des méthodes d'évaluation multicritères et des outils d'aide à la décision pour limiter les impacts des activités humaines et des technologies sur la santé et l'environnement, et de mieux connaître les multi-expositions et polluants émergents.



Les plans nationaux

Les projets de recherche valorisés dans ces Cahiers de la recherche (Santé, Environnement, Travail) ont été financés dans le cadre des Plans nationaux mentionnés ci-dessous.



3^{ème} Plan national santé environnement 2015-2019

Le Plan national santé environnement (PNSE) vise à répondre aux interrogations des Français sur les conséquences sanitaires à court et moyen termes de l'exposition à certaines pollutions de leur environnement. Conformément à l'article L. 1311 du code de la santé publique, il est renouvelé tous les cinq ans.

Parmi les objectifs : agir pour une meilleure qualité de l'air extérieur.

En juin 2012, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé les gaz d'échappement des moteurs comme cancérigènes certains (Groupe 1) pour l'homme. En 2013, cette même instance a classé la pollution atmosphérique et les particules de l'air extérieur également comme cancérigènes certains pour l'homme. La réduction des émissions industrielles ou des véhicules a permis d'améliorer fortement la situation pour les métaux lourds et les oxydes de soufre. En revanche, les concentrations dans l'air des oxydes d'azote ou de l'ozone peuvent être élevées dans certaines zones. La pollution aux particules reste une problématique importante tant à l'échelle globale que locale, mais aussi de manière chronique ou lors des pics de pollution. La formation dans l'atmosphère de particules secondaires à partir de précurseurs tels que les oxydes d'azote, les composés organiques volatils et l'ammoniac doit être prise en compte. À ce titre, il est prévu des actions pour réduire les émissions liées aux chauffages domestiques au bois peu performants et/ou obsolètes.

En termes de pathologies, la prévalence des allergies respiratoires comme les rhinites saisonnières ou l'asthme allergique semble avoir augmenté ces 20 dernières années dans les pays industrialisés. Par ailleurs, si la rhinite allergique constitue un facteur de risque de développement d'un asthme, elle est aussi associée à une sévérité accrue de celle-ci.

Au-delà des actions phares de réduction des émissions de polluants dans l'air, les efforts doivent être portés sur toutes les sources d'émissions concernées, que ce soit le secteur des transports routiers et non routiers (voitures, camions de livraisons, navires, avions, engins de chantier, etc.), de l'agriculture, du résidentiel et du tertiaire ou encore de l'industrie.

Enfin au-delà de travaux de recherche spécifiques, l'amélioration des connaissances demande d'affiner les acquis (mesures et modélisation) pour les zones à « risques air » (forte population, nombreux dépassements, zone de topographie et météorologie singulières).

3^{ème} Plan santé au travail 2016-2020 (PST 3)

La recherche et la production de connaissances en santé au travail ont, dans le cadre du PST 3, pour objectif d'identifier les risques professionnels, de les analyser, afin de mettre en évidence les dangers liés à différents types de nuisances et de développer des solutions adaptées à la maîtrise de ces risques. Elles doivent en particulier poursuivre la mise en cohérence et le renforcement de la programmation stratégique de la recherche en santé au travail :

- Renforcer le rôle de coordination du R 31 et du PNR EST en renforçant leur programmation stratégique ;
- Mettre en place des actions de recherche permettant la production de connaissances en termes de veille et de prospective et se donner ainsi les moyens d'anticiper les nouveaux sujets et les risques émergents ;
- Faire progresser la connaissance au service du développement d'une prévention de qualité et de méthodes de prévention efficaces dans de nombreux secteurs d'activité (par ex. mieux connaître le risque routier professionnel).

Les valeurs recommandées de l'OMS

Depuis 1987, l'OMS présente des recommandations relatives à la qualité de l'air, fondées sur la très grande quantité de données scientifiques désormais disponibles. Elle indique des valeurs seuils au-delà desquelles la pollution atmosphérique est nuisible pour la santé. Ces valeurs constituent un socle important sur lequel se basent les politiques environnementales européenne et nationale en matière de lutte contre la pollution de l'air, et différents outils de gestion des risques. La dernière mise à jour de ces valeurs date de 2005.

Valeurs recommandées

Matières particulaires PM_{2,5}

10 µg/m³ moyenne annuelle

25 µg/m³ moyenne sur 24 heures

Matières particulaires PM₁₀

20 µg/m³ moyenne annuelle

50 µg/m³ moyenne sur 24 heures

Ozone (O₃)

100 µg/m³ moyenne sur 8 heures

Dioxyde d'azote (NO₂)

40 µg/m³ moyenne annuelle

200 µg/m³ moyenne horaire

Dioxyde de soufre (SO₂)

20 µg/m³ moyenne sur 24 heures

500 µg/m³ moyenne sur 10 minutes

Lignes directrices OMS relatives à la qualité de l'air


Glossaire
A

Apoptose	Ce phénomène correspond à un mécanisme de mort cellulaire programmée ; c'est un processus qui intervient dans le développement normal d'un organisme multicellulaire vivant.
ARN	Acide ribonucléique : molécule chimique, intervenant dans la synthèse des protéines, présente dans presque tous les organismes vivants, très proche chimiquement de l'ADN.

B

BC	Carbone suie (en anglais : "black carbon").
Bioaérosol	Ensemble des « microorganismes aéroportés » omniprésents dans notre environnement.
Biomarqueur	Un biomarqueur d'exposition est une caractéristique biologique mesurable qui révèle l'exposition présente ou passée d'un individu à une substance chimique. Un biomarqueur d'effet est la "signature biologique" d'un impact de cette substance.
BS	En anglais : "Black Smoke" (fumée noire).

C

Cancérogène	Un agent cancérogène est un agent qui, seul ou en association, est capable pour une espèce donnée (l'homme et les animaux) d'induire des cancers ou d'en augmenter significativement l'incidence.
Cancérogenèse	Processus de formation d'un cancer.
CHU	Centre hospitalier universitaire.
CO	Monoxyde de carbone.
COV	Composés organiques volatils.
Cytokine	Substance synthétisée par une cellule du système immunitaire (ex. lymphocyte, macrophage) et agissant sur d'autres cellules immunitaires pour en réguler l'activité.

D

DOHaD	En anglais : "Developmental Origins of Health and Diseases". C'est une théorie qui fait le lien entre des expositions lors de la vie intra-utérine ou la petite enfance et la survenue de maladie chroniques à l'âge adulte.
DPM	Particules émises par le diesel (en Anglais : « Diesel Particulate Matter »).

E

EAO	Espèces activées de l'oxygène (ROS, en anglais : "Reactive Oxygen Species").
ECRHS	Acronyme : European community respiratory health survey (étude paneuropéenne multicentrique en population générale) www.ecrhs.org
EGEA	Acronyme : Etude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (étude cas-témoin et familiale, Inserm) https://egeanet.vjf.inserm.fr/index.php/fr/
ELFE	Acronyme : Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance.
Endothélium	(gr. endon, <i>dedans</i>) tissu qui recouvre la paroi interne des vaisseaux et du cœur.
EPA	En anglais : "Environmental Protection Agency" (agence américaine pour la protection de l'environnement).
Epithélium	(gr. epi, <i>sur</i>) tissu mince formé d'une ou de plusieurs couches de cellules jointives, ex. la couche superficielle de la peau (épiderme).
Etude multicentrique	Se dit des études scientifiques qui sont faites avec des volontaires en provenance de plusieurs centres de recherche différents. Cela permet ainsi de réunir un nombre plus grand de cas et de recueillir des données scientifiques plus précises.
EV	Vésicule extracellulaire aussi connue sous le nom de microvésicules, exosomes, ectosomes ou microparticules.
Exposition chronique	Exposition à de faibles doses répétées d'une substance active sur une longue période (plusieurs années, voire une vie entière) par opposition à une exposition aiguë.

G	
Génotoxicité	Capacité d'une substance à induire des modifications physiques ou fonctionnelles dans un génome.
Génotoxique (ou mutagène)	Action toxique localisée sur le patrimoine génétique. C'est un agent qui augmente l'apparition de mutations. Une mutation est une modification permanente du nombre ou de la structure du matériel génétique dans un organisme, notamment l'ADN, molécule constitutive des chromosomes et porteuse de l'information génétique. Une exposition à ce type d'agent peut induire des défauts génétiques héréditaires.
H	
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques.
Healthy Worker Effect	Effet du travailleur en bonne santé. Les travailleurs sont statistiquement en meilleure santé que la population, les gens en mauvaise santé ayant tendance à ne pas travailler.
Homéostasie	Capacité des organismes vivants à maintenir à un niveau constant, les caractéristiques internes (Ex. température, glycémie...).
I	
ICM	Indice comparatif de mortalité. Pour une pathologie donnée, il compare la mortalité dans une région avec la moyenne nationale avec une correction sur la répartition des âges de la population.
Incidence d'incidence) (taux	L'incidence mesure le risque de survenue d'une maladie ou de tout autre événement dans une population donnée. Il est calculé en divisant le nombre de nouveaux cas dans une population spécifique, durant une période de temps connue, par la population au début de la période. Il s'exprime en nombre de cas pour 100.000 personnes en précisant la période d'observation.
L	
LBA	Lavage Broncho-Alvéolaire. C'est un examen médical lors duquel on injecte un liquide dans les bronches et les alvéoles pulmonaires. On peut ensuite pratiquer différents tests sur le liquide après récupération.
LDSA	En anglais : "Lung deposited Surface Area". Surface des particules déposées dans les poumons. C'est une unité alternative à la masse des particules déposées, utilisée lorsqu'on pense que l'effet recherché est lié à un effet de surface sur les particules inhalées.
LUR	Modèle statistique : en anglais, "Land Use Regression". Modèle permettant d'estimer la pollution à partir de variables liées à l'utilisation du sol, la densité de population, le trafic routier, la géographie.
M	
Métabolisme	Ensemble de transformations et processus biochimiques subis par une ou des substances dans une cellule ou un organisme.
MicroARN (ou MiARN)	Courts brins d'ARN capables d'inhiber l'expression d'un gène. Ils jouent le rôle de régulateurs biologiques.
Mitochondrie	Organite présent dans les cellules humaines. Elles jouent le rôle de centrale énergétique de la cellule en produisant des molécules d'ATP qui jouent le rôle de carburant pour les processus biologiques.
N	
Nanomatériau	Matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins 50 % des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm.
Nécrose	Mort d'une cellule ou d'un tissu à l'intérieur d'un organisme vivant.
NO	Monoxyde d'azote.
NO₂	Dioxyde d'azote.
NOx	Oxyde d'azote.

O	
O₃	Ozone.
OMS	Organisation mondiale de la Santé.
P	
Particule	Fragment de matière possédant des contours physiques bien définis.
PM	"Particulate matter" : abréviation anglaise qui désigne les particules en suspension. On indique leur taille, par exemple : PM10 désigne les particules dont le diamètre est inférieur à 10 microns.
Prématurité	La prématurité est définie par l'OMS par la naissance avant 37 semaines d'aménorrhées.
PUF	Particules ultrafines. On appelle ainsi celles qui ont un diamètre inférieur à 100 nm.
S	
SAPALDIA	Acronyme : « Swiss cohort study on air pollution and lung and heart diseases in adults » (étude suisse multicentrique en population générale) www.sapaldia.ch
Seuil d'alerte	Niveau au-delà duquel une exposition de courte durée présente un risque pour la santé de l'ensemble de la population ou de dégradation de l'environnement, justifiant l'intervention de mesures d'urgence (source : Airparif).
Seuil de recommandation et d'information	Niveau au-delà duquel une exposition de courte durée présente un risque pour la santé humaine de groupes particulièrement sensibles au sein de la population et qui rend nécessaires l'émission d'informations immédiates et adéquates à destination de ces groupes et des recommandations pour réduire certaines émissions (source : Airparif).
Site classé SEVESO	D'après la Directive Seveso qui impose aux États membres de l'Union européenne d'identifier les sites industriels présentant des risques d'accidents majeurs et d'y maintenir un haut niveau de prévention. Cette directive tire son nom de la catastrophe de Seveso (rejet accidentel de dioxine) qui eut lieu en 1976 et incita les États européens à se doter d'une politique commune en matière de prévention des risques industriels majeurs.
Smog	Mélange de fumées et de brouillard (mot anglais).
SO₂	Dioxyde de soufre.
Stress oxydant (ou oxydatif)	Agression qui favorise les maladies chroniques. On soupçonne des molécules très réactives, liées à l'oxygène (radicaux libres), d'abîmer à chaque instant nos molécules les plus vitales : d'où le vieillissement par ex.
Substance à l'état nanoparticulaire	Substance fabriquée intentionnellement à l'échelle nanométrique contenant des particules non liées ou sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont une proportion minimale des particules, dans la distribution des tailles en nombre, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm.
T	
Toxicité	Capacité d'une substance à provoquer des effets néfastes. En fonction de l'intensité et de la rapidité des effets, on distingue la toxicité aiguë, la toxicité subaiguë et la toxicité chronique.
V	
Valeurs limites d'exposition	Niveau à atteindre dans un délai donné et à ne pas dépasser, et fixé sur la base des connaissances scientifiques afin d'éviter, de prévenir ou de réduire les effets nocifs sur la santé humaine ou sur l'environnement dans son ensemble.
X	
Xénobiotique	Substance étrangère à l'organisme vivant.
Z	
ZAPA	Zones d'actions prioritaires pour l'air. Les ZAPA sont des dispositifs institués à l'occasion de la loi Grenelle II. Ils visent à réduire la pollution atmosphérique liée au trafic routier dans des zones particulièrement affectées.

Mentions légales

Ce dossier a été réalisé par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) dans le cadre de l'animation et de la valorisation du Programme National de Recherche en Environnement-Santé-Travail (PNR EST).

Nous remercions l'ensemble des contributeurs, et plus particulièrement Paulina Cervantès, Fabrice Coutureau, Hélène Desqueyroux, Laëtitia Dubois, Aude Estève, Michel Gioria, Sophie Guitton, Delphine Lascar, Gérard Lasfargues, Louis Laurent, Céline Leterq, Alima Marie, Jean-Nicolas Ormsby, Aurélie Pajon, Sophie Parel, Valérie Pernelet-Joly, Anne Tilloy, Anne Varet.

Directeur de la publication :

Roger GENET (Directeur général, Anses)

Conception et réalisation :

Nathalie RUAUX (Direction Recherche et Veille, Anses)

Remerciements pour les crédits photographiques :


Sauf mention contraire, les illustrations proviennent de la banque d'images Getty. Les photographies fournies par les chercheurs sont libres de droit et/ou disponibles selon les termes de la *Creative Commons Paternité version générique 2.5* ou versions ultérieures (inspirés des termes de la GNU Free Documentation Licence) : <http://creativecommons.org/licenses/>

ADEME



Agence de l'Environnement
et de la Maîtrise de l'Energie



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr  @Anses_fr

